



Dennis Patrick Rühmer

Zweidimensionale Scanning-Magnetrelaxometrie mit Fluxgate-Sensoren

Dissertation
Braunschweig 2012

Zweidimensionale Scanning-Magnetrelaxometrie mit Fluxgate-Sensoren

Von der Fakultät für Elektrotechnik, Informationstechnik, Physik
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig

zur Erlangung der Würde

eines Doktor-Ingenieurs (Dr.-Ing.)

genehmigte Dissertation

von: Dipl.-Ing. Dennis Patrick Rühmer
aus (Geburtsort): Salzgitter

eingereicht am: 23.08.2012
mündliche Prüfung am: 07.12.2012

Referent: Prof. Dr. rer. nat. Meinhard Schilling
Referent: Prof. Dr. rer. nat. Marc Tornow
Vorsitzender: Prof. Dr.-Ing. Jörg Schöbel

Kurzfassung

Mit der Magnetrelaxometrie wird die Relaxationszeitkonstante von superparamagnetischen Nanopartikeln gemessen. Magnetische Nanopartikel sind in Medizin und Biotechnologie weit verbreitet und können so funktionalisiert werden, dass sie spezifische Bindungen eingehen. Ihre Relaxationszeitkonstante ist, eine bestimmte Größe vorausgesetzt, abhängig vom Bindungszustand. Zur Messung werden die magnetischen Momente in einem externen Magnetfeld ausgerichtet und ihre Relaxation nach dessen Abschaltung registriert. Für bestimmte Anwendungen, wie beispielsweise die Bewertung von Oberflächenmodifikationen von Zellkulturbeuteln, ist die Vermessung von zweidimensionalen Anordnungen selektiv gebundener magnetischer Nanopartikel interessant.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Magnetrelaxometrie-Scanner zur orts aufgelösten Messung und grafischen Darstellung von zweidimensionalen Verteilungen magnetischer Nanopartikel entwickelt und charakterisiert. Zur grafischen Darstellung wurden zwei Methoden eingesetzt, von denen die eine einen Amplitudenwert und die andere einen Kurvenfit der gemessenen Relaxationskurven mit einem phänomenologischen Modell verwendete. Mit dem Scanner konnten Nanopartikel, die an beschichteten Kunststofffolien durch spezifische Bindung immobilisiert wurden, und deren Messsignal von Signalen ungebundener Partikel überlagert wurde, detektiert und grafisch separat dargestellt werden. Der Scanner verwendet einen kommerziellen Verschiebetisch zur Probenpositionierung, eine Zylinderspule zur Ausrichtung der magnetischen Momente der Nanopartikel und Fluxgate-Magnetfeldsensoren zur Detektion ihres Magnetfelds. Dieses Magnetfeld entsteht durch Überlagerung der einzelnen Dipolfelder der Nanopartikel und ist stark inhomogen. Fluxgate-Sensoren, die zu den empfindlichsten Magnetfeldsensoren gehören, die bei Raumtemperatur arbeiten, sind im Regelfall auf die Detektion von homogenen Feldern optimiert. In dieser Arbeit wurden die eingesetzten drahtgewickelten Fluxgate-Sensoren mit Racetrack-Kerngeometrie auf die Messsituation in Dipolfeldern optimiert. Hierzu wurden Finite-Elemente-Simulationen der Feldverteilung durchgeführt und daraus abgeleitet die Größe und die Position der Detektionsspule sowie die Kerngröße der Sensoren angepasst, so dass sowohl die Orts- als auch die Feldauflösung gesteigert werden konnten. Als weitere Optimierung wird zusätzlich eine Schirmung der Sensoren diskutiert. Insgesamt konnten das Signal-zu-Rauschverhältnis in Dipolfeldern vervierfacht und die Halbwertsbreite der Punktspreizfunktion um 40 % reduziert werden.

Abstract

Magnetorelaxometry measures the relaxation time constant of superparamagnetic nanoparticles. Magnetic nanoparticles are being widely employed in medicine and biotechnology. They can specifically bind to targets due to functionalization. If a proper size is provided, their relaxation time constant depends on their binding state. For a magnetic relaxation measurement the magnetic moments are aligned in an external magnetic field and the relaxation can be detected after switching off the external field. For certain applications, the measurement of a two dimensional array of magnetic nanoparticles is of interest. An example is the evaluation of surface modifications of cell culture bags.

This thesis deals with the development and characterization of a magnetorelaxometry-scanner which can be used for spatially resolved measurements and for the graphical display of two-dimensional distributions of magnetic nanoparticles. Two methods for the graphical display were used. The first one used an amplitude value of the relaxation signal while the second method utilized a more advanced curve fit with a phenomenological relaxation model. The scanner has shown its ability to detect and display magnetic nanoparticles which were immobilized by specific binding to plastic foils. Bound and unbound particles located in the same sample volume could be separated for imaging. The scanner setup includes a commercially available translation table for sample positioning, a cylindrical coil for alignment of the magnetic moments and fluxgate sensors for the detection of the relaxing magnetic field. The magnetic field of the sample arises from the superposition of single magnetic dipole fields and is strongly inhomogeneous. Fluxgate sensors rank among the magnetic sensors with the lowest noise values while operating at room temperature, but commonly they have been optimized for the detection of homogeneous fields. In this thesis, wire wound fluxgate magnetometers with racetrack-shaped core were optimized to detect magnetic dipole fields. Therefore, finite element simulations of the magnetic flux distribution were made and used for the optimization of the geometry of the sensor's core and the size and position of its detection coil. As a result, both spatial and field resolution were improved. A further improvement by incorporating shielding layers is discussed. In total, the signal-to-noise ratio in dipole fields was improved by a factor of 4 and the full width at half maximum (FWHM) value of the sensors point spread function was lowered by 40 %.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------------|
| Kurzfassung | III |
| Abstract | V |
| Einleitung | 1 |
| 1 Grundlagen | 3 |
| 1.1 Magnetische Nanopartikel und Magnetrelaxometrie | 3 |
| 1.1.1 Aufbau, Herstellung und Anwendung magnetischer Nanopartikel . . . | 3 |
| 1.1.2 Magnetische Eigenschaften magnetischer Nanopartikel | 7 |
| 1.1.3 Relaxationsmechanismen | 8 |
| 1.1.4 Magnetrelaxometrie und Magnetrelaxations-Immunoassay (MARIA) . | 10 |
| 1.1.5 Modelle zur Beschreibung des Relaxationsverhaltens | 13 |
| 1.2 Fluxgate-Sensoren | 17 |
| 1.2.1 Die Induktionsspule als Basis des Fluxgate-Sensors | 17 |
| 1.2.2 Aufbau und Funktionsprinzip von Fluxgate-Sensoren | 18 |
| 1.2.3 Anwendungen von Fluxgate-Sensoren | 27 |
| 2 Fluxgate-Sensoren für Dipolfelder | 29 |
| 2.1 Optimierung von Fluxgates für homogene Felder zu Fluxgates für Dipolfelder | 29 |
| 2.1.1 Racetrack-Sensoren zur Messung von homogenen Feldern | 29 |
| 2.1.2 Racetrack-Sensoren zur Messung von Dipolfeldern | 30 |
| 2.1.3 Single-Core-Sensoren zur Messung von Dipolfeldern | 41 |
| 2.1.4 Aufbau, Auslese und Inbetriebnahme der in dieser Arbeit verwendeten Sensoren | 43 |
| 2.2 Messergebnisse im homogenen Feld | 51 |
| 2.2.1 Messaufbau | 51 |
| 2.2.2 Racetrack-Sensoren | 52 |
| 2.2.3 Single-Core-Sensor | 54 |
| 2.3 Messergebnisse im Dipolfeld | 55 |
| 2.3.1 Messaufbau | 55 |
| 2.3.2 Racetrack-Sensoren | 56 |
| 2.3.3 Single-Core-Sensor | 64 |
| 2.4 Zusammenfassung und Diskussion | 66 |
| 3 MRX-Scanner zur zweidimensionalen Messung verteilter magnetischer Nanopartikel | 69 |
| 3.1 Motivation zur Entwicklung eines MRX-Scanners | 69 |
| 3.2 Anforderungen an den MRX-Scanner | 71 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 3.3 | Realisierung des MRX-Scanners | 72 |
| 3.3.1 | Messprinzip | 72 |
| 3.3.2 | Mechanische Rahmenkonstruktion | 72 |
| 3.3.3 | Verschiebetisch | 75 |
| 3.3.4 | Probenaufnahme | 77 |
| 3.3.5 | Aufmagnetisierung der Probe | 78 |
| 3.3.6 | Referenzprobe | 80 |
| 3.3.7 | Rechnersystem | 81 |
| 3.3.8 | Software und programmtechnischer Ablauf einer Messung | 81 |
| 3.4 | Messdatenverarbeitung | 86 |
| 3.4.1 | Grafische Darstellung | 87 |
| 3.4.2 | Auflösungssteigerung durch Dekonvolution | 94 |
| 3.5 | Charakterisierung des Scanners | 96 |
| 3.5.1 | Störwirkung des Verschiebetisches | 96 |
| 3.5.2 | Einfluss des vertikalen Probenabstandes | 99 |
| 3.5.3 | Abschirmung des Scanners vor Störfeldern aus der Umgebung | 102 |
| 3.5.4 | Einfluss der Messzeit | 105 |
| 3.5.5 | Einfluss der Aufmagnetisierungszeit | 106 |
| 3.5.6 | Einfluss von Mittelungen zur Rauschreduktion | 110 |
| 3.6 | Erweiterung des Scanners um eine Mikroskopkamera | 113 |
| 3.7 | Messzeitverkürzung durch Verwendung mehrerer Sensoren | 114 |
| 3.8 | Messergebnisse an Zellkulturmedien | 119 |
| 3.8.1 | Berechnung der Messgrenze des Systems | 119 |
| 3.8.2 | Nicht-strukturiert biotinylierte Zellkontaktplatte | 122 |
| 3.8.3 | Strukturiert biotinylierte Zellkontaktplatte | 124 |
| 3.9 | Vergleichende MRX-Messungen mit Dipolfeld-optimierten Fluxgates | 126 |
| 3.9.1 | Vergleich mit kommerziellem Fluxgate | 129 |
| 3.10 | Zusammenfassung und Diskussion | 130 |
| 4 | Zusammenfassung | 133 |
| | Lebenslauf | 137 |
| | Eigene Veröffentlichungen und Publikationen | 139 |
| | Veröffentlichungen in Zeitschriften | 139 |
| | Präsentierte Vorträge und Posterbeiträge auf Tagungen | 139 |
| | Liste der verwendeten Abkürzungen und Symbole | 141 |
| | Literaturverzeichnis | 143 |
| | Abbildungsverzeichnis | 155 |
| | Tabellenverzeichnis | 159 |
| | Danksagung | 161 |

Einleitung

Magnetische Nanopartikel weisen eine Größenausdehnung von einigen Nanometern bis zu mehreren hundert Nanometern auf. Sie bestehen aus einem magnetischen Kern, der zur Stabilisierung von einer Hülle umgeben sein kann. Diese Eigenschaften lassen sie für viele Anwendungsgebiete, insbesondere in der Medizin und der Biotechnologie, interessant erscheinen, denn die Partikel können durch magnetische Gradientenfelder manipuliert werden und ihre Hülle ermöglicht über eine Funktionalisierung ein spezifisches Bindungsverhalten. Die medizinischen Anwendungen magnetischer Nanopartikel reichen von einem Einsatz als Kontrastmittel in der Kernspintomographie über die Möglichkeit des gezielten Medikamententransports bis zur Tumorbekämpfung über gezielten Wärmeeintrag [1]. Eine biotechnologische Anwendung ist zum Beispiel die Aufreinigung von Stoffgemischen [2]. Magnetische Nanopartikel zeigen unterhalb einer kritischen Größe superparamagnetisches Verhalten [3]. Ihre magnetischen Momente lassen sich in einem äußeren Magnetfeld ausrichten. Wird dieses Magnetfeld aufgehoben, dann führen thermische Prozesse zu einer willkürlichen Ausrichtung der einzelnen Momente und das messbare Magnetfeld einer Ansammlung von Nanopartikeln relaxiert zu Null. Eine geeignete Partikelgröße vorausgesetzt, ist bei diesem Prozess die Relaxationszeitkonstante abhängig vom Bindungszustand der Partikel. Die Signale von gebundenen und ungebundenen magnetischen Nanopartikeln im selben Probenvolumen lassen sich messtechnisch mit dem Verfahren der Magnetrelaxometrie (MRX) trennen [4]. Dies macht ihren Einsatz als selektive Marker interessant, denn Auswaschschritte werden hinfällig und eine Sterilität des Probenansatzes wird nicht gefährdet.

In Forschungsarbeiten werden magnetische Nanopartikel als selektive Marker zur Untersuchung von Oberflächenbeschichtungen von Zellkulturbeuteln genutzt. Diese Modifikationen sollen die Ausbeute einer Zellkultivierung steigern. Es ergibt sich eine zweidimensionale Anordnung von magnetischen Nanopartikeln, die orts aufgelöst zu messen ist. Bisherige Ansätze zur zweidimensionalen MRX-Messung verwenden meist hochempfindliche, aber sehr aufwendig zu betreibende SQUID-Sensoren [5, 6]. Deren Kühlsysteme verhindern einen geringen Probenabstand, was die erreichbare örtliche Auflösung begrenzt. Alternativ werden zur MRX-Messung auch erfolgreich Fluxgate-Magnetfeldsensoren genutzt [7]. Sie zählen zu den empfindlichsten Magnetfeldsensoren, die bei Raumtemperatur arbeiten.

In der vorliegenden Arbeit wird erstmals ein MRX-Scanner zur zweidimensionalen Magnetrelaxometrie-Messung aufgebaut und charakterisiert, der zur Messung Fluxgate-Sensoren verwendet. Im MRX-Scanner wird eine Probe mit Hilfe eines kommerziellen Verschiebetisches unter einem ortsfesten, aufrecht stehenden Fluxgate-Sensor in einem Raster bewegt und an den Rasterpunkten vermessen.

Das Messfeld, das von der Ansammlung magnetischer Nanopartikel ausgeht, entsteht durch die Überlagerung einzelner Dipolfelder und ist somit stark inhomogen. Fluxgate-Sensoren sind jedoch für die Messung homogener Felder optimiert. Dies spiegelt sich in ihrem Aufbau wieder. In ihrem Inneren befindet sich auf einem längeren Sensorkern zentriert eine als Induktionsspule arbeitende kürzere Detektionsspule. In homogenen Feldern ergibt sich dort auf dem Kern die höchste Flussdichte. Im MRX-Scanner ist hingegen der Sensorfußpunkt am nächsten zur Signalquelle gelegen und an diesem Ort ist die höchste Flussdichte zu erwarten. Folglich müssen Fluxgate-Sensoren zur orts aufgelösten Messung von Dipolfeldern optimiert werden. In der vorliegenden Arbeit wird die Geometrie von Fluxgate-Sensoren, die auf Messungen homogener Felder ausgelegt ist, mit Hilfe von Simulationen auf ihre Eignung zur Messung von Dipolfeldern untersucht und entsprechend optimiert. Die nach diesen Erkenntnissen gefertigten Sensoren werden in homogenen Feldern und in Dipolfeldern charakterisiert.

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in drei Kapitel. Im ersten Kapitel wird zunächst ein Überblick über die Eigenschaften von magnetischen Nanopartikeln und ihre Einsatzmöglichkeiten, insbesondere in der Magnetrelaxometrie, gegeben. Anschließend erfolgt eine Betrachtung der Funktionsweise von Fluxgate-Sensoren. Deren Optimierung zur Messung von Dipolfeldern ist Gegenstand des zweiten Kapitels. Hierin werden Simulationen zur Flussdichteverteilung auf dem Sensorkern in homogenen Feldern und Dipolfeldern sowie daraus abgeleitete geometrische Änderungen der Sensoren diskutiert. Unter dem Aspekt der bevorzugten Messung von Dipolfeldern werden Ansätze aufgezeigt, mit denen Signale von homogenen (Stör-)Feldern unterdrückt werden können. Die in einem manuellen Prozess hergestellten Sensoren werden anschließend in homogenen Feldern und Dipolfeldern charakterisiert. Dies schließt Messungen zur Orts- und Feldauflösung ein. Das dritte Kapitel beschäftigt sich mit der Anwendung von Fluxgate-Sensoren im MRX-Scanner. Hierzu wird ein Überblick über den Aufbau und die Funktionsweise dieses Messgerätes gegeben. Im Anschluss erfolgt eine Charakterisierung und Optimierung des Systems hinsichtlich der Steigerung der örtlichen Auflösung sowie der Verkürzung der Messzeit. Die Arbeit schließt mit einer Zusammenfassung der Erkenntnisse und einem Ausblick über zukünftige Forschungsgegenstände.

1 Grundlagen

1.1 Magnetische Nanopartikel und Magnetrelaxometrie

1.1.1 Aufbau, Herstellung und Anwendung magnetischer Nanopartikel

Als Nanopartikel werden kleine Teile eines kompakten Stoffes mit einer Ausdehnung von einigen Nanometern bis mehreren hundert Nanometern bezeichnet. Magnetische Nanopartikel bestehen aus magnetischen Materialien. Hierfür kommen besonders die ferromagnetischen Elemente Eisen, Nickel und Cobalt sowie deren Legierungen und Oxide in Betracht. Aufgrund ihrer geringen Größe können magnetische Nanopartikel in biologische Systeme eingebracht werden und mit Molekülen und Zellbestandteilen interagieren. Für die Nutzung von magnetischen Nanopartikeln in biologischen Systemen sind aufgrund ihrer nicht-toxischen Eigenschaften oxidische Eisenverbindungen interessant. Magnetische Nanopartikel können dank ihrer magnetischen Eigenschaften durch magnetische Gradientenfelder von außerhalb des Systems bewegt werden.

Aufbau

Werden aus einem kompakten Material einzelne Partikel hergestellt, so können diese durch verschiedene (unerwünschte) Wechselwirkungen mit der Umgebung beeinflusst werden. Das Material kann durch chemische Reaktionen modifiziert werden, zum Beispiel ist eine Oxidation durch Sauerstoff möglich. Weiterhin sind die Zersetzung und Verstoffwechselung der Partikel in organischer Umgebung möglich. Daneben können Interaktionen der Partikel untereinander zu unerwünschten Ergebnissen führen. Die einzelnen Partikel können agglomerieren und zu größeren Clustern heranwachsen, was beim Einsatz in feinen Blutgefäßen problematisch sein kann. Um die genannten Reaktionen zu unterbinden oder zumindest zu verlangsamen, werden die Partikel mit einer schützenden Hülle versehen. Die Hülle kann aus organischen oder anorganischen Materialien bestehen. Einige spezielle magnetische Nanopartikel verwenden neben dem magnetischen Kern auch eine magnetische Hülle und weisen besondere Eigenschaften auf, wie eine stabilere Magnetisierung [3]. Die Hülle verhindert eine (weitere) Oxidation des Kernmaterials und Partikel-Interaktionen, da die Kerne auf Distanz zueinander gehalten werden. Durch die Wahl des Hüllenmaterials lassen sich die Eigenschaf-

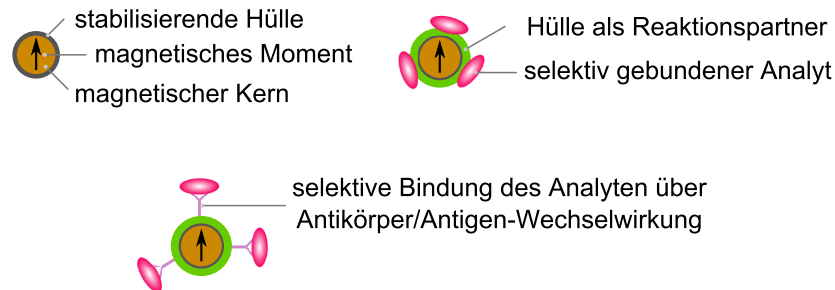


Abbildung 1.1: Aufbau und Anwendung der Funktionalisierung der Hülle von Nanopartikeln.

ten der Nanopartikel gezielt beeinflussen. Ist die Hülle nicht elektrisch neutral, so wird eine Agglomeration der Partikel durch Abstoßung unterbunden. Darüber hinaus kann die Hülle verwendet werden, um erwünschte Wechselwirkungen der magnetischen Nanopartikel mit der Umgebung zu ermöglichen. Bei dieser Funktionalisierung wird die Hülle mit einem chemischen Reaktionspartner versehen, der mit einem anderen Stoff eine Verbindung eingeht. Diese Wechselwirkung kann rein chemisch erfolgen oder biochemisch realisiert werden, zum Beispiel über eine Antikörper/Antigen-Wechselwirkung. Diese Eigenschaften sind in Abbildung 1.1 illustriert. Werden magnetische Nanopartikel in einem Lösungsmittel suspendiert, so wird das Gemisch als Ferrofluid bezeichnet. Für biologische Untersuchungen sollte eine wässrige Umgebung gewählt werden. Für viele Anwendungen ist es vorteilhaft, wenn die Nanopartikel im Ferrofluid nicht der Sedimentation unterliegen, so dass eine stabile Verteilung der Partikel innerhalb der Flüssigkeit vorliegt. Dies wird erreicht, wenn die thermische Energie (Brownsche Molekularbewegung) größer ist als die potentielle Energie, so dass

$$k_B T > \Delta \rho \cdot V_h \cdot g \cdot h \quad (1.1)$$

gilt [8]. Darin ist $k_B T$ die thermische Energie, g die Erdbeschleunigung, h die geometrische Höhe sowie das Produkt aus dem Dichteunterschied $\Delta \rho$ zwischen dem Trägermedium und den Nanopartikeln und dem hydrodynamischen Partikelvolumen V_h die (wirksame) Masse. Unterhalb eines kritischen Durchmessers wird die Sedimentation unterbunden.

Herstellung

Nanopartikel können über verschiedene physikalische und chemische Prozesse hergestellt werden. Bei den physikalischen Verfahren werden die einzelnen Partikel aus dem kompakten Material abgespalten. Ein bekanntes mechanisches Verfahren ist das Zerkleinern des Ausgangsmaterials mit einer Mühle, das mit einem Netzmittel erweitert werden kann [9]. Daneben können Nanopartikel auch lithographisch gewonnen werden oder durch Laserimpulse aus dem Material herausgelöst werden. Mechanische Zerkleinerungsprozesse können auch mit

chemischen Prozessen kombiniert werden. Ein mechanochemisches Verfahren zur Verminderung der Agglomeratbildung ist in [10] beschrieben. Darüber hinaus existiert eine Vielzahl von chemischen Prozessen [3, 11, 12]. Als Beispiele seien Ausfällung/Abscheidung, thermische Zersetzung/Thermolyse, Mikroemulsion und hydrothermale Synthese genannt. Nanopartikel können weiterhin auch von biologischen Organismen wie Bakterien und Pilzen produziert werden [13]. Die einzelnen Verfahren haben unterschiedliche Auswirkungen auf die Eigenschaften der Partikel, hauptsächlich auf ihre Form, die Größe und die Größenverteilung. Umfangreiche Untersuchungen wurden zur monodispersen Herstellung von magnetischen Nanopartikeln durchgeführt [14]. Die in dieser Arbeit verwendeten Partikel (magnetische Nanopartikel aus Magnetit vom Basistyp fluidMAG des Herstellers chemicell GmbH [15]) wurden chemisch durch eine Ausfällung hergestellt (Alkalisierung einer Lösung eines Metallsalzes). Lu et al. haben in [3] die Eigenschaften einiger chemischer Prozesse miteinander verglichen. Die Fällung bietet als Vorteile eine hohe Ausbeute bei hoher Reproduzierbarkeit des Prozesses sowie die Verwendung von Wasser als Trägermedium, was für organische Umgebungen wichtig ist. Nachteilig sind relativ breite Größen- und Formverteilungen, die durch geeignete organische Zusatzstoffe deutlich verbessert werden können.

Anwendungen magnetischer Nanopartikel

Magnetische Nanopartikel werden in zahlreichen Gebieten eingesetzt. Beispielhaft für die technische Nutzung seien die Einbettung als Heizmaterial in Formgedächtnislegierungen [16], die Verwendung in magnetischen Datenspeichermedien [17] sowie ihr Einsatz in Ferrofluiden [18] in Dämpfern oder zur Kühlung von Lautsprechern genannt. Durch die Möglichkeit, über die Funktionalisierung der Hülle der magnetischen Nanopartikel spezifische Bindungen an eine Zielsubstanz herzustellen und die Partikel über ein Magnetfeld manipulieren zu können, ergibt sich ein besonders weitreichender Einsatz in der Biotechnologie sowie der Biomedizin. Für biotechnologische Anwendungen können die magnetischen Nanopartikel selektiv an Zellen [19] oder DNA-Fragmente [20, 21] binden und durch eine Bewegung in einem magnetischen Gradientenfeld zur Separation bzw. zur Extraktion verwendet werden. Vergleichbare Anwendungen sind die Detektion von Bakterien in kleinsten Konzentrationen [22] sowie die Aufreinigung und Trennung von Proteinen [1, 2]. Für biotechnologische Anwendungen werden die Nanopartikel häufig in einer wässrigen Pufferlösung suspendiert, zum Beispiel in einer pH-Wert stabilisierten Phosphat-gepufferten Kochsalzlösung (PBS). Die magnetische Separation von magnetischen Nanopartikeln, die an einen Analyten gebunden sind, ist in Abbildung 1.2 schematisiert. Häufig wird der Stammlösung der Nanopartikel Natriumazid beigemischt, um das Wachstum von Mikroorganismen zu verhindern. Die vorliegende Arbeit basiert auf der Magnetrelaxometrie, die magnetische Nanopartikel als Marker

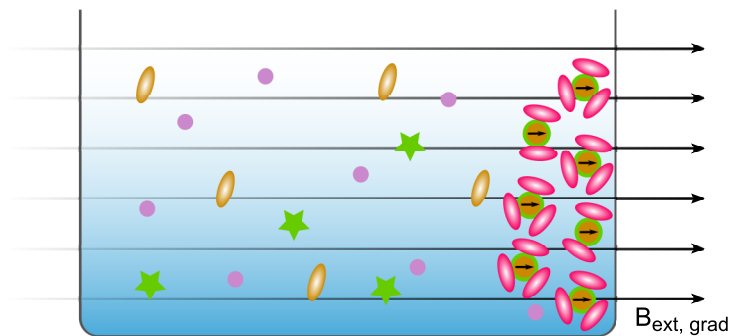


Abbildung 1.2: Manipulation magnetischer Nanopartikel durch ein äußeres magnetisches Gradientenfeld, beispielhaft zur Anwendung bei der magnetischen Separation zur Aufreinigung oder zum Medikamententransport.

einsetzt und die die Abhängigkeit der Relaxationszeitkonstanten vom Bindungszustand ausnutzt. Auf diese Weise lassen sich Immunoassays realisieren [23, 24]. Dieses Verfahren wird ausführlich in Abschnitt 1.1.4 behandelt. Für biomedizinische Anwendungen können magnetische Nanopartikel auch direkt in Organismen eingebracht werden. Hierzu müssen die Nicht-Toxizität sowie eine geeignete Größenverteilung bzw. Unterdrückung der Agglomeration sichergestellt sein, so dass keine Blutgefäße blockiert werden. Die Nanopartikel können, mit medizinischen Wirkstoffen beladen, über ein magnetisches Gradientenfeld gezielt an einen Einsatzort gelenkt werden. Auf diese Weise wird der Wirkstoff lokal appliziert und führt nicht zu einer Belastung des gesamten Organismus (drug targeting) [1, 25]. In diesem Zusammenhang werden magnetische Nanopartikel bei der Bestimmung der Zersetzungskinetik von Hydrogelen genutzt [26, 27]. Umgekehrt können die Nanopartikel auch zu einer Entgiftung verwendet werden [2]. Magnetische Nanopartikel lassen sich zur Gewebezüchtung einsetzen [28]. Das Gewebe wird aus mit Nanopartikeln versehenen Zellen aufgebaut, die durch ein Magnetfeld lokalisiert und festgehalten werden. Vielversprechende Ansätze werden von magnetischen Nanopartikeln in der Krebstherapie erwartet. Klinisch etabliert ist ihr Einsatz als Kontrastmittel in der Kernspintomographie zu Diagnosezwecken [1, 28, 29]. Ein weiterer Einsatz findet sich beim Magnetic Particle Imaging [30–32]. Mit magnetischen Nanopartikeln kann eine lokale therapeutische Hyperthermie zur Bekämpfung von Tumoren erreicht werden [33]. Die magnetischen Nanopartikel werden dazu injiziert und entweder magnetisch oder über Antikörper/Antigen-Wechselwirkungen [28] in den Tumor eingeleitet. Durch ein externes magnetisches Wechselfeld wird durch Hystereseverluste bzw. durch die Trägheit der Änderung des kollektiven Moments gegenüber dem äußeren Feld beim Ummagnetisieren der Partikel eine lokal begrenzte Wärme erzeugt, die zum Absterben des Gewebes führt [1, 28].

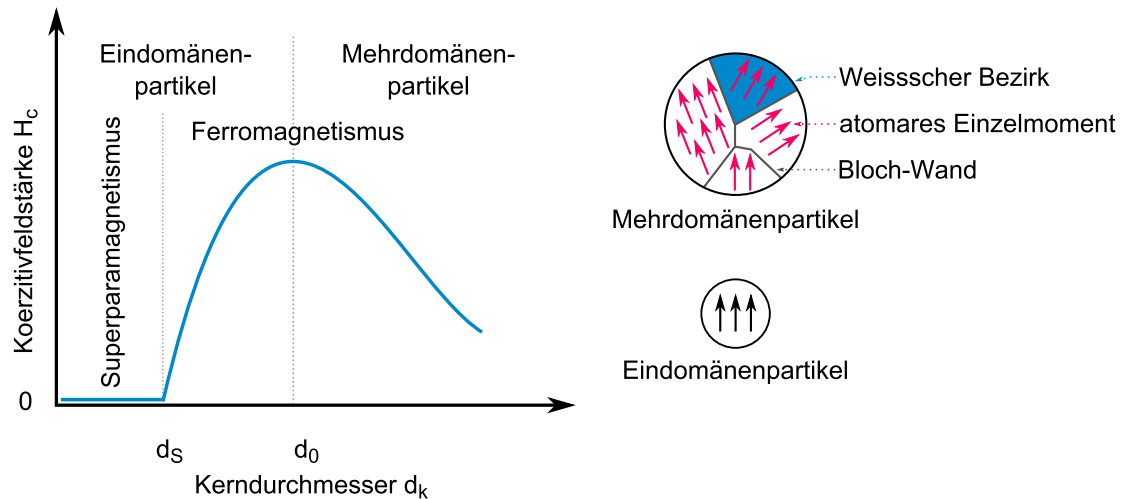


Abbildung 1.3: Einfluss der Partikelgröße auf die Domänenstruktur und die Koerzitivfeldstärke von magnetischen Nanopartikeln.

1.1.2 Magnetische Eigenschaften magnetischer Nanopartikel

In ferromagnetischen Materialien bilden sich Weissche Bezirke aus. Innerhalb eines Bezirks ist die Richtung aller atomaren magnetischen Momente einheitlich. Die Bezirke sind durch Bloch-Wände voneinander getrennt (vgl. Abbildung 1.3). Wird das Material zerkleinert, so bleibt diese Mehrdomänenstruktur zunächst bestehen. Solche Materialpartikel werden als Mehrdomänenpartikel bezeichnet. Das resultierende Gesamtmoment eines einzelnen Partikels ergibt sich aus der Überlagerung aller beteiligten Domänenmomente. Änderungen der Magnetisierung erfolgen durch Verschieben der Bloch-Wände und Vereinigung mehrerer Bezirke. Mit sinkendem Kerndurchmesser wird die Änderung der Domänenstruktur energetisch aufwendiger, so dass die Koerzitivfeldstärke ansteigt. Bei einem kritischen Durchmesser d_0 wird schließlich ein Zustand erreicht, bei dem es energetisch ungünstig ist, mehrere Domänen innerhalb des Partikels auszubilden. Stattdessen werden alle atomaren Einzelmomente in einer einzigen Domäne zusammengefasst. Für kugelförmige Partikel aus Magnetit findet dieser Übergang bei einem Durchmesser von 128 nm statt, während dieser für Reineisenpartikel 7 nm beträgt [3]. Ein solches Partikel wird als Eindomänenpartikel bezeichnet. Eindomänenpartikel sind folglich stets bis in die Sättigung magnetisiert. Eine Änderung der Magnetisierung kann nicht mehr über Änderungen der Domänengrenzen erfolgen, sondern nur über die gemeinsame Drehung der atomaren Einzelmomente. Die Koerzitivfeldstärke erreicht ein Maximum. Wird der Partikeldurchmesser und somit das Partikelvolumen weiter reduziert, so verkleinert sich die Koerzitivfeldstärke wieder. Ein geringeres Partikelvolumen führt zu einer kleineren magnetischen Anisotropieenergie E_A , die über

$$E_A = K_{\text{eff}} \cdot V_k \quad (1.2)$$

definiert ist als Produkt zwischen der effektiven Anisotropiekonstante K_{eff} und dem Partikel- (kern)volumen V_k . Die magnetische Anisotropie ist eine Materialeigenschaft, sie führt durch Energieminimierung zur Ausbildung einer Vorzugsrichtung des magnetischen Moments entlang einer magnetisch leichten Achse. Die Anisotropieenergie muss aufgewendet werden, um das magnetische Moment des Partikels entgegen der magnetisch leichten Achse auszurichten. Die effektive Anisotropie setzt sich aus mehreren Einzelanisotropien zusammen, die jeweils von Materialparametern oder geometrischen Parametern abhängig sind. Für Nanopartikel sind die Kristall- und die Formanisotropie die entscheidenden Größen [34].

Unterhalb eines weiteren kritischen Durchmessers d_s übersteigt die thermische Energie $k_B T$ als Produkt aus der Boltzmann-Konstante k_B und der Temperatur T die Anisotropieenergie, so dass thermisch aktivierte Umklappprozesse der Magnetisierung auftreten. Die magnetischen Momente einer Ansammlung mehrerer solcher Partikel werden sich in einem äußeren Magnetfeld in Feldrichtung ausrichten, diese wird sich daher wie ein Paramagnet verhalten. Da das resultierende magnetische Moment durch die Beteiligung aller atomaren Einzelmomente sehr groß ist, wird vom Superparamagnetismus gesprochen. Beim Abschalten des äußeren Felds wird die thermische Energie die einzelnen Momente wieder in eine zufällige Ausrichtung bringen. Das gesamte magnetische Moment wird zu Null relaxieren. Superparamagnetische Stoffe weisen daher keine Hysterese auf und besitzen keine Koerzitivfeldstärke.

1.1.3 Relaxationsmechanismen

Die thermische Energie führt bei einer Ansammlung von superparamagnetischen Nanopartikeln zu einer statistischen Ausrichtung der magnetischen Momente. Das magnetische Gesamtmoment ergibt sich zu Null. Die magnetischen Momente von superparamagnetischen Nanopartikeln können in einem äußeren Magnetfeld ausgerichtet werden. Das Gesamtmoment ergibt sich aus der Überlagerung der Einzelmomente. Wird dieses Magnetfeld im Anschluss aufgehoben, so werden die magnetischen Momente wieder in eine statistische Verteilung übergehen. Das Gesamtmoment wird in einem Relaxationsprozess zu Null abklingen. Diese Ausrichtung der magnetischen Momente kann über zwei Mechanismen erfolgen, den Brown- und den Néel-Mechanismus. Ersterer ist über eine Drehbewegung des gesamten Partikels, bestehend aus Kern, Hülle sowie eventueller Liganden, gekennzeichnet und auf die Brownsche Molekularbewegung zurückzuführen [8]. Beim Néel-Mechanismus hingegen erfolgt eine Umorientierung des magnetischen Moments innerhalb des Partikel-Kerns in Richtung der magnetisch leichten Achse. Abbildung 1.4 verdeutlicht den Unterschied zwischen beiden Mechanismen.

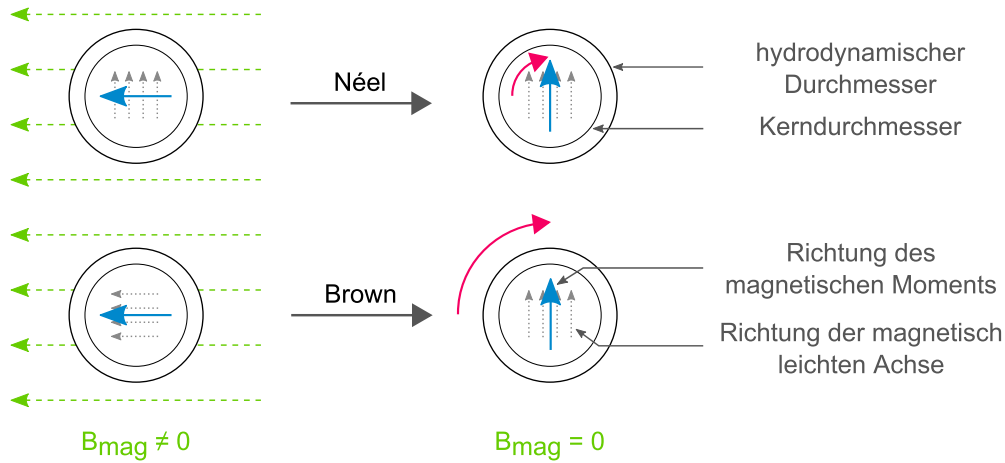


Abbildung 1.4: Schematische Darstellung der Relaxation nach Brown und Néel.

Relaxation nach Brown

Erfolgt die Relaxation über den Brown-Mechanismus, so ist die Geschwindigkeit von der Wechselwirkung des Partikels mit dem Trägermedium abhängig. Die Relaxationszeitkonstante τ_B ist gegeben durch [8]

$$\tau_B = \frac{3\eta V_{\text{hydro}}}{k_B T}, \quad (1.3)$$

mit V_{hydro} dem hydrodynamischen Volumen (bestehend aus dem Kernvolumen und dem Volumen der umgebenden Hülle in der Trägerflüssigkeit), η der dynamischen Viskosität des Trägermediums und $k_B T$ der thermischen Energie. Die Relaxation nach Brown erfordert, dass sich das Nanopartikel in der Trägerflüssigkeit frei bewegen kann.

Relaxation nach Néel

Bei der Relaxation nach Néel ist die Relaxationszeitkonstante τ_N gegeben durch das Verhältnis der Anisotropieenergie (vgl. Gleichung 1.2) zur thermischen Energie, ausgedrückt durch [35]

$$\tau_N = \tau_0 \cdot \exp\left(\frac{KV_{\text{Kern}}}{k_B T}\right) \quad (1.4)$$

und somit abhängig von V_{Kern} dem Kernvolumen, K der Anisotropiekonstante sowie $k_B T$ der thermischen Energie. τ_0 ist ein Zeitmaß für die Überwindung der Anisotropieenergie durch die thermische Energie. Es wird üblicherweise zu 10^{-9} s angenommen [36], ist jedoch abhängig von der Amplitude des Aufmagnetisierungsfelds, der Kerngröße und der Anisotropiekonstanten [37]. Experimentelle Untersuchungen können daher auch deutlich kleinere Zeitkonstanten

im Bereich von 10^{-13} s ergeben [38]. Da der exponentielle Term deutlich dominiert, ist eine exakte Kenntnis von τ_0 nicht erforderlich [34].

Effektive Relaxation

Bei frei beweglichen magnetischen Nanopartikeln sind beide Relaxationsmechanismen gleichberechtigt und laufen parallel ab. Die effektive Relaxationszeitkonstante τ_{eff} ergibt sich aus der Überlagerung der beiden einzelnen Zeitkonstanten zu

$$\tau_{\text{eff}} = \frac{\tau_N \cdot \tau_B}{\tau_N + \tau_B}. \quad (1.5)$$

Die Relaxation wird dabei von dem jeweils schnelleren Mechanismus dominiert, der sich aufgrund des Verhältnisses vom hydrodynamischen Volumen zum Kernvolumen ergibt. Sind die Nanopartikel durch eine Bindung an einen ortsfesten Bindungspartner immobilisiert, so wird die Relaxation nach Brown unterbunden; es ist nur die Relaxation nach Néel möglich. In Abbildung 1.5 sind die Néel-, Brown- und die effektiven Relaxationszeitkonstanten für beispielhafte magnetische Nanopartikel dargestellt. Die Anisotropiekonstante K beträgt 20 kJ/m^3 , die Temperatur $T=300 \text{ K}$. Für die Berechnung wurde angenommen, dass der Kern von einer 10 nm dicken Hülle umgeben ist. Der Abbildung kann entnommen werden, dass Nanopartikel mit einem Kerndurchmesser kleiner als 16 nm aufgrund der schnelleren Relaxation stets nach Néel relaxieren (Punkt ①). Dies wird als intrinsischer Superparamagnetismus bezeichnet. Bei größeren, frei beweglichen Partikeln ist die Brown-Relaxation deutlich schneller ②. Hier liegt extrinsischer Superparamagnetismus vor, der für die vorliegende Arbeit relevant ist. Bereits eine geringfügige Änderung des Kerndurchmessers führt zu deutlichen Änderungen der Néel-Relaxationszeitkonstante, da der Durchmesser in der dritten Potenz in die Berechnung eingeht ③ (vgl. Formel 1.4). Während die Relaxationszeitkonstante bei einem Durchmesser von 20 nm etwa $0,6 \text{ s}$ beträgt, sind es für einen Kerndurchmesser von 23 nm bereits $6,45 \text{ h}$. Bei mobilen Partikeln vergrößert sich durch die Anheftung von Biosubstanzen das hydrodynamische Volumen und damit die Brown-Relaxationszeitkonstante ④. Bei Überschreiten eines kritischen Durchmessers ist erneut der Néel-Prozess schneller ⑤ + ③. Dies kann, wie im folgenden Abschnitt diskutiert wird, in einem Immunoassay angewendet werden.

1.1.4 Magnetrelaxometrie und Magnetrelaxations-Immunoassay (MARIA)

Durch eine magnetrelaxometrische Messung wird die Zeitkonstante des Relaxationsprozesses bestimmt. Diese ist abhängig vom Bindungszustand des Nanopartikels und kann durch

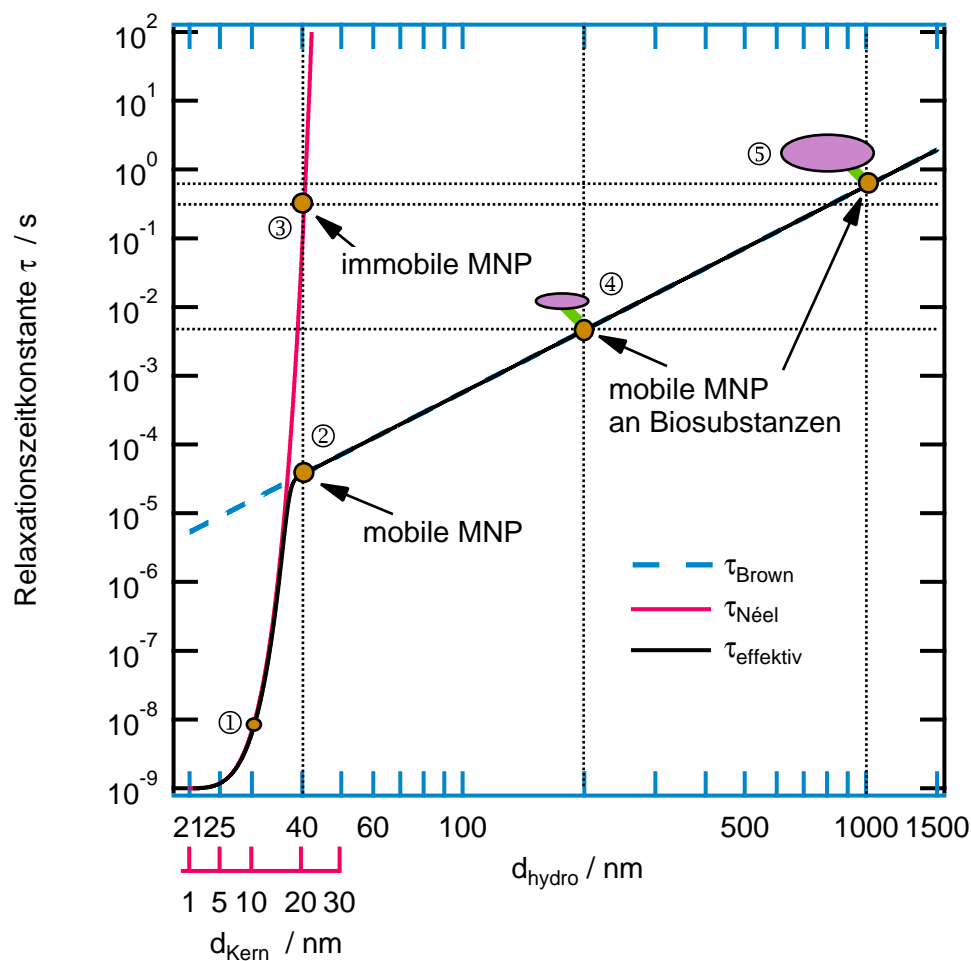


Abbildung 1.5: Theoretische Relaxationszeitkonstanten für den Brown- und Néel-Prozess, berechnet für kugelförmige magnetische Nanopartikel (MNP) mit $K=20 \text{ kJ/m}^3$, $T=300 \text{ K}$, Hüllendicke=10 nm, dynamische Viskosität $\eta_0=1,5 \text{ mPas}$.

eine Reaktion geändert werden. Wie Abbildung 1.5 zeigt, vergrößert sich die Relaxationszeitkonstante von frei beweglichen magnetischen Nanopartikeln, wenn diese eine Bindung an einen weiteren Stoff eingehen. Die Veränderung der Zeitkonstante ist auf eine Vergrößerung des hydrodynamischen Volumens zurückzuführen. Ist die Hülle der Nanopartikel so gestaltet, dass sie zu einem Analyten eine spezifische Bindung eingehen kann, so lässt sich auf diese Weise ein Nachweisverfahren aufbauen. Ist der Analyt im zu untersuchenden Medium vorhanden und bindet an die Nanopartikel, so wird sich deren Brown-Relaxationszeit vergrößern. Befindet sich der Analyt an einer stationären Phase oder weist er einen großen Durchmesser auf (vgl. Punkt ⑤ in Abbildung 1.5), so wird ein angebundenes Nanopartikel immobilisiert und die Relaxation erfolgt nach dem deutlich langsameren Néel-Mechanismus. Die Signale von mobilen und immobilisierten Partikeln können messtechnisch isoliert wer-

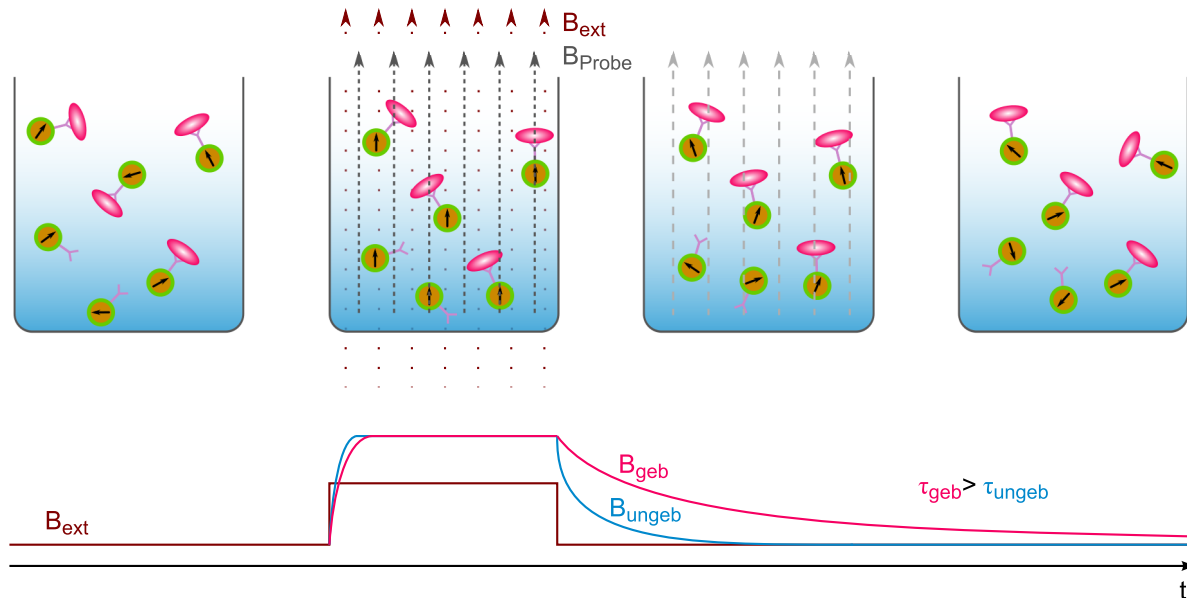


Abbildung 1.6: Schematischer Ablauf des Magnetrelaxations-Immunoassays.

den. Auf diese Weise können ungebundene, überschüssige Nanopartikel im Trägermedium verbleiben, Auswaschschritte entfallen. Dies vereinfacht die Analytik in sterilen Systemen deutlich. Die Bindung an den Analyten kann durch vielfältige Wechselwirkungen realisiert werden. Wird die Bindung zwischen einem Antikörper und einem Antigen genutzt, dann stellt das beschriebene Verfahren einen Magnetrelaxations-Immunoassay (MARIA) dar, der von der PTB und dem Institut für Diagnostikforschung (IDF) realisiert wurde [39–41]. Ein Immunoassay ist ein Verfahren zur Detektion und Quantifizierung biologischer Targets, das die spezifische Antikörper/Antigen-Wechselwirkung nutzt. Die Funktionsweise des MARIA ist in Abbildung 1.6 dargestellt. Der wesentliche Vorteil von MARIA gegenüber etablierten Immunoassays, wie dem mit Enzymen arbeitenden ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), ist, dass ungebundene Marker nicht ausgewaschen werden müssen. Magnetische Nanopartikel aus Eisenoxid sind zusätzlich, im Unterschied zu den im Radioimmunassay (RIA) eingesetzten radioaktiven Markern, ungefährlich. Darüber hinaus kann ein MARIA auch in optisch undurchsichtigen Materialien wie Vollblut eingesetzt werden [42].

Ausführung Eine MRX-Messung erfordert das Ausrichten der magnetischen Momente der verwendeten magnetischen Nanopartikel in einem äußeren Magnetfeld. Zur Erzeugung dient beispielsweise ein Helmholtz-Spulensystem [4] oder ein kompensiertes Helmholtz-Spulensystem [43] mit großer Feldhomogenität. Nach dem sprunghaften Abschalten des Aufmagnetisierungsfelds wird die Relaxation des Magnetfelds der Probe mit einem empfindlichen Magnetometer detektiert. Vielfach werden supraleitende Quanteninterferenz-Detektoren (SQUIDs) verwendet [44–48]. MRX-Systeme wurden auch mit Sensoren realisiert, die auf dem GMR-

Effekt [49] sowie dem GMI-Effekt [50] basieren. Darüber hinaus sind Fluxgate-Magnetometer interessant, wie sie von Ludwig et al. [4, 7] erfolgreich eingesetzt wurden. Ihr Messsystem dient am Institut für Elektrische Messtechnik und Grundlagen der Elektrotechnik als MRX-Forschungssystem und wurde von Heim et al. [51–53] zu einem transportablen integrierten Laborgerät weiterentwickelt. Im Gegensatz zu den supraleitenden SQUIDs können die aufwandsarm bei Raumtemperatur arbeitenden Fluxgates die absolute Feldamplitude und nicht nur Feldstärkeänderungen messen. SQUID-Sensoren erreichen sehr niedrige Rauschwerte mit bis zu $1 \text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$ [54] mit Tieftemperatursupraleitern (Arbeitstemperatur 4,2 K), während die bisher rauschärmsten Fluxgates $390 \text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$ [55] erreichen und die besten kommerziellen Fluxgates Rauschwerte von $3 \text{ pT}/\sqrt{\text{Hz}}$ aufweisen (jeweils gemessen bei 1 kHz). Für SQUIDs ist jedoch nachteilig, dass sie den Relaxationsprozess aufgrund von Slew-Rate Limitierungen in gebräuchlichen Signalverarbeitungselektroniken nach dem sprunghaften Abschalten des Aufmagnetisierungsfelds erst nach einer gewissen Totzeit detektieren können, während mit Fluxgates der gesamte Relaxationsprozess inklusive der Aufmagnetisierung zugänglich ist [56]. Vergleichende Messungen zwischen beiden Systemen bescheinigen folglich den Fluxgate-Sensoren eine sehr gute Eignung [57], daher wurden diese Sensoren auch in der vorliegenden Arbeit verwendet.

1.1.5 Modelle zur Beschreibung des Relaxationsverhaltens

Zur Beschreibung der Relaxationskurven dienen verschiedene Modelle. Über eine Kurvenanpassung ist die Auswertung der Messdaten hinsichtlich Aussagen zur Konzentration sowie zum Bindungszustand der magnetischen Nanopartikel möglich.

Magnetisches Momenten-Superpositionsmodell

Das magnetische Moment m eines einzelnen magnetischen Nanopartikels lässt sich über

$$m = M_s \cdot V_k \quad (1.6)$$

beschreiben als Produkt aus der Sättigungsmagnetisierung M_s und dem Kernvolumen V_k . Werden die zunächst statistisch verteilten magnetischen Einzelmomente einer Ansammlung magnetischer Nanopartikel in einem äußeren Magnetfeld B oder H ausgerichtet, so ergibt sich die statische Magnetisierung M bezogen auf die Sättigungsmagnetisierung M_s über

$$M = M_s L. \quad (1.7)$$

Darin ist L die Langevin-Funktion. Sie berücksichtigt die Wechselwirkung zwischen dem äußeren Magnetfeld und dem Einfluss der thermischen Energie $k_B T$ auf die Ausrichtung der magnetischen Momente und ist definiert über

$$L(\alpha) = \coth(\alpha) - \frac{1}{\alpha}, \quad (1.8)$$

mit

$$\alpha = \frac{m B_{\text{mag}}}{k_B T} = M_s \cdot V_k \frac{\mu_0 H_{\text{mag}}}{k_B T}. \quad (1.9)$$

Darin ist H_{mag} die Feldstärke des Aufmagnetisierungsfelds, die durch Multiplikation mit der Vakuumpemreabilität μ_0 in die Flussdichte B_{mag} überführt wird. Bedingt durch den Herstellungsprozess sind die Kerne der Nanopartikel mit dem Kernvolumen V_k einer Größenverteilung f unterworfen. Folglich ergibt sich das resultierende statische Gesamtmoment einer Anhäufung von magnetischen Nanopartikeln in einem äußeren Feld H_{mag} zu

$$\bar{m} = \int m f(m) L(m) dm. \quad (1.10)$$

Für Kerne, die nasschemisch über eine Mitfällung erzeugt wurden, kann eine logarithmische Normalverteilung angenommen werden. Diese ist definiert über

$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma x} \cdot \exp \left[-\frac{(\ln(x) - \mu)^2}{2\sigma^2} \right] \quad (1.11)$$

mit μ dem Mittelwert und σ der Standardabweichung der verteilten Größe $\ln(x)$. Werden die Partikel als kugelförmig mit einheitlicher Sättigungsmagnetisierung angenommen, so berechnet sich das Gesamtmoment zu

$$\bar{m} = M_s \int f(d_k, \mu_k, \sigma_k) \frac{\pi d_k^3}{6} L(d_k, H_{\text{mag}}, T) dd_k, \quad (1.12)$$

mit dem Kerndurchmesser d_k sowie dessen Mittelwert μ_k und Standardabweichung σ_k . Bei der Magnetrelaxometrie werden die magnetischen Momente innerhalb des Zeitrahmens des Experiments für eine endliche Zeitdauer t_{mag} im äußeren Magnetfeld H_{mag} ausgerichtet. Hierbei wird im Allgemeinen nicht die statische Magnetisierung erreicht, die sich nach unendlich langer Einwirkzeit ergibt. Die Dynamik des Magnetisierungsprozesses kann für nicht wechselwirkende Partikel beschrieben werden durch

$$\bar{m}(t) = M_s \int f(d_k, \mu_k, \sigma_k) \frac{\pi d_k^3}{6} L(d_k, H_{\text{mag}}, T) \left[1 - \exp \left(-\frac{t_{\text{mag}}}{\tau_{\text{eff},H}} \right) \right] dd_k, \quad (1.13)$$

darin ist $\tau_{\text{eff,H}}$ die effektive Relaxationszeitkonstante im Magnetfeld.

Nach abgeschlossener Magnetisierung kann der Verlauf der Relaxation beschrieben werden durch [58, 59]

$$\overline{m}(t) = M_s \int f(d_k, \mu_k, \sigma_k) \frac{\pi d_k^3}{6} L(d_k, H_{\text{mag}}, T) \left[1 - \exp\left(-\frac{t_{\text{mag}}}{\tau_{\text{eff,H}}}\right) \right] \exp\left(-\frac{t}{\tau_{\text{eff}}}\right) dd_k, \quad (1.14)$$

darin ist τ_{eff} die effektive Relaxationszeitkonstante bei Abwesenheit des Magnetisierungsfelds (zu den effektiven Relaxationszeitkonstanten vgl. Gleichung 1.5).

Liegen nur gebundene magnetische Nanopartikel vor, so müssen die beiden effektiven Relaxationszeitkonstanten durch die Néel-Relaxationszeitkonstanten ersetzt werden.

Phänomenologische Modelle

Berkov und Kötitz [60] haben gezeigt, dass die Relaxationskurven von immobilisierten Partikeln durch eine Modellfunktion beschreibbar sind. Die Relaxation gebundener Partikel folgt demnach, für kleine Magnetisierungsfelder, näherungsweise der logarithmischen Funktion

$$B_r(t) = B_{\text{geb}} \cdot \ln\left(1 + \frac{t_{\text{mag}}}{t}\right) \quad (1.15)$$

mit t_{mag} der Magnetisierungszeit und B_{geb} der Amplitude der gebundenen Partikel. Ludwig et al. [7] haben das Modell modifiziert zu

$$B_r(t) = B_{\text{geb}} \cdot \ln\left(1 + \frac{\tau_{\text{geb}}}{t}\right) + B_{\text{off}}. \quad (1.16)$$

Darin ist τ_{geb} eine phänomenologische Zeitkonstante, die in der Größenordnung der Magnetisierungszeit t_{mag} liegt und B_{off} ein Offset-Term.

Für mobile Partikel kann der allgemeine Ansatz der Beschreibung der Relaxation als Überlagerung exponentieller Zerfallsprozesse angenommen [53] und durch die gestreckte Exponentialfunktion

$$B_r(t) = B_{\text{ungeb}} \cdot \exp\left[-\left(\frac{t}{\tau_{\text{ungeb}}}\right)^\beta\right] \quad (1.17)$$

beschrieben werden. Darin ist τ_{ungeb} eine charakteristische Zeitkonstante und β ein Maß für die Breite der Größenverteilung. Die Amplitude wird durch B_{ungeb} beschrieben. Bei gleichen Parametern τ und β findet sich die Konzentration der Partikel in der jeweiligen Amplitude wieder.

Liegt ein Gemisch aus mobilen und gebundenen Partikeln vor, so kommt es zu einer Überlagerung der Relaxationsprozesse gemäß

$$B_r(t) = B_{\text{geb}} \cdot \ln \left(1 + \frac{\tau_{\text{geb}}}{t} \right) + B_{\text{ungeb}} \cdot \exp \left[- \left(\frac{t}{\tau_{\text{ungeb}}} \right)^\beta \right] + B_{\text{off}}. \quad (1.18)$$

1.2 Fluxgate-Sensoren

Fluxgates sind vektorielle Magnetfeldsensoren. Sie messen einzelne Feld(richtungs)komponenten und basieren auf dem Induktionsprinzip. Ihre Messbandbreite reicht von Gleichfeldern bis in den niederfrequenten Bereich, ihr Dynamikbereich beträgt bis 1 mT und sie können eine Auflösung von bis zu 10 pT bieten [61]. Bezogen auf ihre Leistungsfähigkeit sind Fluxgate-Sensoren zwischen den besonders empfindlichen SQUID-Sensoren und den bei Raumtemperatur arbeitenden magnetoresistiven Sensoren einzuordnen. Fluxgates erreichen besonders niedrige Rauschwerte, die knapp über denen von Hochtemperatur-Supraleiter-SQUIDs liegen [62]. Hinnrichs et al. [55] erreichten Rauschwerte von $390 \text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$ bei 1 kHz bzw. $2 \text{ pT}/\sqrt{\text{Hz}}$ bei 1 Hz. Da sie bei Raumtemperatur arbeiten, erfordern sie keine aufwendige Kühlung, sie ermöglichen im Unterschied zu den Hochtemperatur-Supraleiter-SQUIDs die Messung des Absolutbetrags des Magnetfelds und bieten einen größeren Messbereich [61]. Trotz signifikanter Verbesserungen der magnetoresistiven Sensoren in den letzten Jahren sieht Ripka [61] Fluxgates weiterhin als existenzberechtigt, denn sie bieten eine höhere Auflösung als (kommerzielle) AMR-Sensoren (Sensoren, die auf dem Prinzip des anisotropen Magnetwiderstands beruhen) und einen bis zu Faktor 20 niedrigeren Temperaturkoeffizient. Die magnetoresistiven Sensoren hingegen sind für Massenanwendungen prädestiniert, denn sie sind kleiner, kostengünstiger und sparsamer im Stromverbrauch. Demnach sollten Fluxgates dann verwendet werden, wenn eine Auflösung im Sub-Nanoteslabereich erforderlich ist. Das Fluxgate-Prinzip ist seit den 1930er Jahren bekannt, seine Erfindung wird Aschenbrenner und Goubau zugeschrieben, die bereits 1928 mit Fluxgates arbeiteten und 1936 darüber berichteten [63].

1.2.1 Die Induktionsspule als Basis des Fluxgate-Sensors

Nach dem Induktionsgesetz, der zweiten Maxwellschen Gleichung, ausgedrückt durch

$$\text{rot } \vec{E} = \nabla \times \vec{E} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \quad (1.19)$$

rufen sich zeitlich ändernde Magnetfelder \vec{B} ein elektrisches Feld \vec{E} hervor. \vec{E} ist dabei der Ursache seiner Entstehung entgegen gerichtet. Wird eine Spule mit N Wicklungen von einem sich zeitlich ändernden Fluss ϕ durchsetzt, so wird in ihr eine Spannung induziert, die über

$$U_{\text{ind}} = -\frac{d(N\phi)}{dt} = -\frac{d(N\mu H A)}{dt} \quad (1.20)$$

beschrieben werden kann. Der Fluss ist das Produkt aus der Querschnittsfläche A und der Flussdichte B . B ergibt sich als Produkt aus der magnetischen Feldstärke H und der Materi-

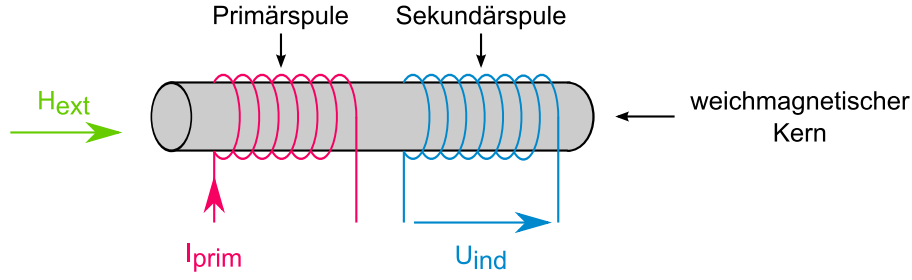


Abbildung 1.7: Schematischer Aufbau eines Fluxgate-Sensors.

alpermeabilität μ . Während N als konstante Größe betrachtet werden kann, können sowohl H als auch A und μ zeitlichen Änderungen unterworfen sein. Ausführlich betrachtet ergibt sich der Betrag der induzierten Spannung aus der Überlagerung der einzelnen Teilbeiträge

$$U_{\text{ind}} = N \frac{d(\mu(t)A(t)H(t))}{dt} = N A \mu_0 \mu_r \frac{dH(t)}{dt} + N \mu_0 \mu_r H \frac{dA(t)}{dt} + N A \mu_0 H \frac{d\mu_r(t)}{dt} \quad (1.21)$$

mit μ_0 der Vakuumpermeabilität und μ_r der relativen Materialpermeabilität. Der feldabhängige Teil von Gleichung 1.21 beschreibt eine übliche Induktionsspule mit fester Geometrie zur Detektion von veränderlichen Magnetfeldern. Um mit einer Induktionsspule auch zeitinvariante Magnetfelder zu messen, kann diese senkrecht zur Magnetfeldrichtung in Rotation versetzt werden, so dass sich eine Änderung ihrer projizierten Querschnittsfläche ergibt und eine Spannungsinduktion erfolgt. Die dritte Möglichkeit, die in Gleichung 1.21 angeführt wird, ist die zeitliche Änderung der Permeabilität. Dies wird in Fluxgate-Sensoren angewendet; der dritte Teil der Gleichung 1.21 stellt daher die Grundgleichung des Fluxgates dar.

1.2.2 Aufbau und Funktionsprinzip von Fluxgate-Sensoren

Aufbau

Grundlegend besteht ein Fluxgate-Sensor aus einem weichmagnetischen Kern, der von einer Primärspule und einer Sekundärspule umgeben ist (vgl. Abbildung 1.7). Die Primärspule wird von einem Wechselstrom I_{prim} durchflossen, gemäß Gleichung 1.20 baut sie ein Magnetfeld H_{prim} auf. Hierdurch wird eine Magnetisierung des Kerns angeregt, die Primärspule wird daher auch als Anregungsspule bezeichnet. Mit der Frequenz des Anregungsfelds f_{prim} wird die (nichtlineare) Magnetisierungskennlinie des Kernmaterials durchlaufen. Die Flussdichte im Kernmaterial B_{Kern} ergibt sich aus dem Produkt aus H_{Kern} (Überlagerung von H_{prim} und dem externen Messfeld H_{ext}) und der veränderlichen Permeabilität μ des Kerns. Gemäß Gleichung 1.21 wird in der Sekundärspule eine Spannung induziert. Die Sekundärspule wird zum Auslesen des Fluxgates genutzt und auch als Detektionsspule bezeichnet.

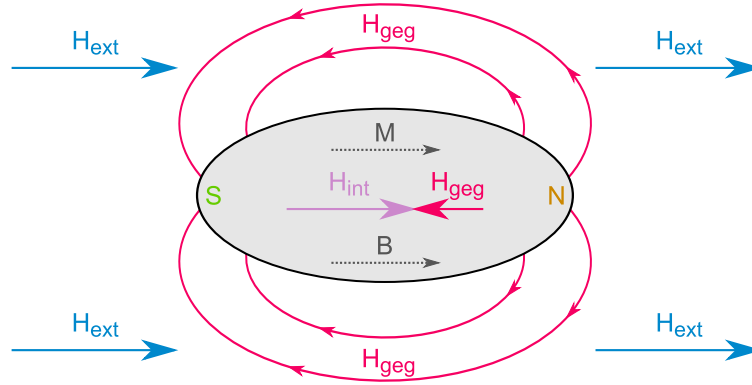


Abbildung 1.8: Schematische Darstellung zur Entstehung des Entmagnetisierungsfelds H_{geg} .

Entmagnetisierungsfaktor

Befindet sich ein Kern aus einem para- oder ferromagnetischen Material in einer stromdurchflossenen Spule, so ist die Flussdichte im Kern größer als bei einer vergleichbaren Luftspule. Die Magnetisierung \vec{M} des Kerns durch das Spulenfeld ergibt sich gemäß

$$\vec{M} = \chi \cdot \vec{H} \quad (1.22)$$

als Produkt aus dem Magnetfeld \vec{H} und der Suszeptibilität χ des Kerns. Dabei gibt χ den Beitrag des Kernmaterials zur Flussdichte an:

$$\vec{B} = \mu_0(\vec{H} + \vec{M}) = \mu_0\vec{H}(1 + \chi). \quad (1.23)$$

Für Paramagneten gilt $\chi > 0$ und für Ferromagneten gilt $\chi \gg 0$ sowie $\chi = f(H)$. Zwischen der relativen Materialpermeabilität und der Suszeptibilität besteht der Zusammenhang $\mu_r = 1 + \chi$. Durch die Magnetisierung des Kerns bildet dieser anschaulich einen magnetischen Dipol (illustriert in Abbildung 1.8 durch Nord- (N) und Südpol(S)). Es bildet sich ein magnetisches Feld H_{geg} aus, das dem Spulenfeld entgegen gerichtet ist. Das interne Magnetfeld H_{int} des Kerns ergibt sich aus der Differenz des Spulenfelds und des Gegenfelds. Zur Beschreibung dieses Sachverhalts wurde der Entmagnetisierungsfaktor D eingeführt. Das Gegenfeld berechnet sich demnach zu

$$\vec{H}_{\text{geg}} = -D \cdot \vec{M}. \quad (1.24)$$

Mit Gleichung 1.22 und Gleichung 1.24 lässt sich das Verhältnis des resultierenden internen Magnetfelds H_{int} zum Spulenfeld H_{ext} durch

$$\frac{H_{\text{int}}}{H_{\text{ext}}} = \frac{1}{1 + D(\mu_r - 1)} \quad (1.25)$$

ausdrücken. Durch das Gegenfeld H_{geg} wird die Flussdichte, die sich im Material einstellt kleiner sein als es das Produkt aus dem Spulenfeld H_{ext} und der Materialpermeabilität $\mu_0\mu_r$ erwarten ließe. Aus diesem Grund wurde die Scheinpermeabilität μ_a eingeführt, die durch

$$\mu_a = \frac{\mu_r}{1 + D(\mu_r - 1)} \quad (1.26)$$

beschrieben ist. Dabei wird ersichtlich, dass Materialien mit beliebig hohen Permeabilitäten nicht von Nutzen sind, denn μ_a konvergiert für $\mu_r \rightarrow \infty$ gegen $1/D$ [61]. Die Fluxgate-Grundgleichung (dritter Teil von Gleichung 1.21) ergibt sich somit zu:

$$U_{\text{ind}} = NA\mu_0 H \frac{1 - D}{(1 + D(\mu_r - 1))^2} \frac{d\mu_r(t)}{dt}. \quad (1.27)$$

Funktionsprinzip

Das Funktionsprinzip des Fluxgates ist in Abbildung 1.9 dargestellt. Im Fluxgate wird der Kern durch das Anregungsfeld H_{prim} der Primärspule periodisch bis in die Sättigung magnetisiert. Dabei wird die Hystereseschleife eines Ferromagneten, dargestellt in Abbildung 1.10, durchlaufen. In sehr großen Magnetfeldern gerät der Kern in Sättigung, die Flussdichte nimmt den Wert der Sättigungsflussdichte B_S an. Wird das externe Magnetisierungsfeld auf Null verkleinert, verbleibt im Kern die Remanenzflussdichte B_R . Um die Flussdichte im Kern auf Null abklingen zu lassen, muss die Koerzitivfeldstärke H_C angelegt werden. Die Fläche der Hysteresekurve beschreibt die Verluste, die bei der Ummagnetisierung entstehen. Für Fluxgate-Kerne sind weichmagnetische Stoffe zu bevorzugen, sie sind verlustarm, ihre Hysteresekurve ist schmal und besitzt eine kleine Koerzitivfeldstärke. Für den Fluxgatebetrieb muss das Anregungssignal frequenzrein sein, zu Veranschaulichungszwecken wird meist ein sinusförmiges Signal betrachtet. Die Flussdichte B_{Kern} im Kern ergibt sich gemäß Gleichung 1.23. Im linearen Bereich der $B(H)$ -Kurve (grüne Kurve in Abbildung 1.9, vereinfachte Darstellung ohne Hysterese) folgt der Verlauf der Flussdichte dem Anregungssignal. Im Sättigungsbereich fällt die Suszeptibilität χ bis auf 0 ab. Die Flussdichte im Kern kann nur noch um den (im Vergleich sehr geringen) Anteil von $\mu_0 H$ gesteigert werden. Bei einem offsetfreien sinusförmigen Anregungsfeld (die Betrachtung erfolgt ohne weitere Zusatzfelder, vgl. blaue Kurve) wird die Flussdichte an den Signalspitzen begrenzt und nähert sich einer symmetrischen Rechteckform an. Wird auf das Induktionssignal der Detektionsspule U_{ind} eine Fourier-Transformation angewendet, so sind im Spektrum neben der Grundfrequenz des Anregungssignals auch noch dessen ungeradzahlige Harmonische enthalten.

Wenn nun als Messgröße ein externes Gleichfeld angelegt wird, dann überlagert sich dieses mit dem Anregungssignal und stellt einen konstanten Offset dar (vgl. rote Kurve). Dieser

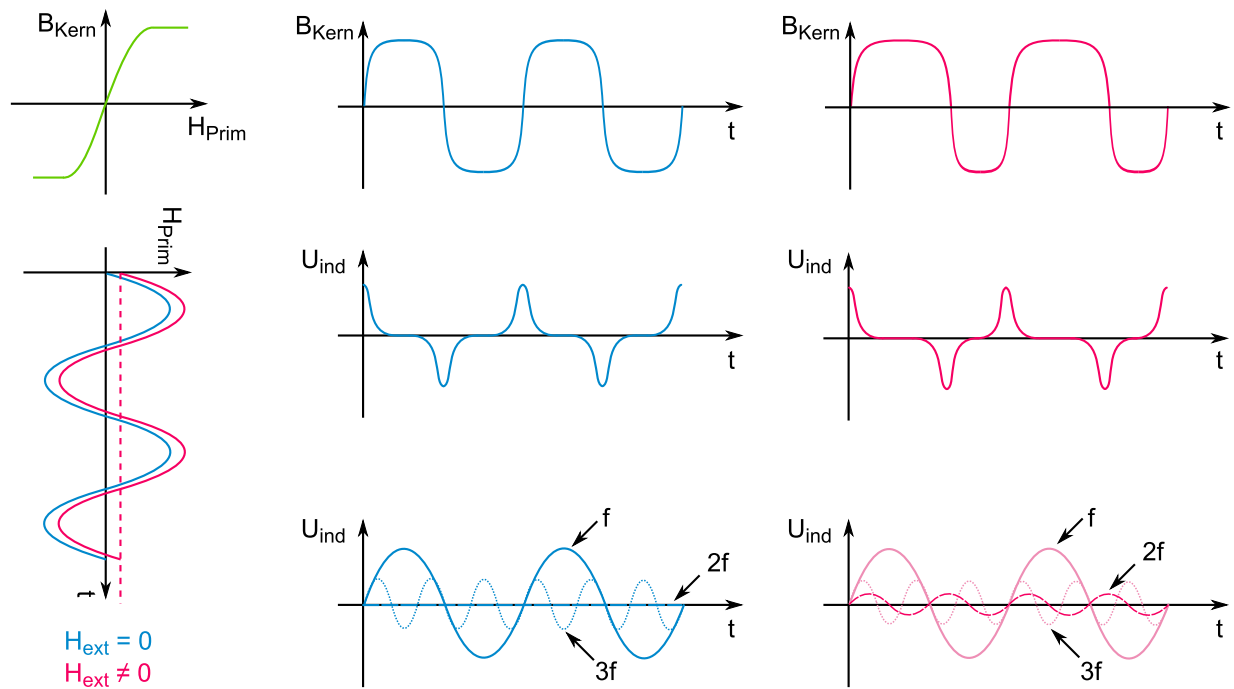
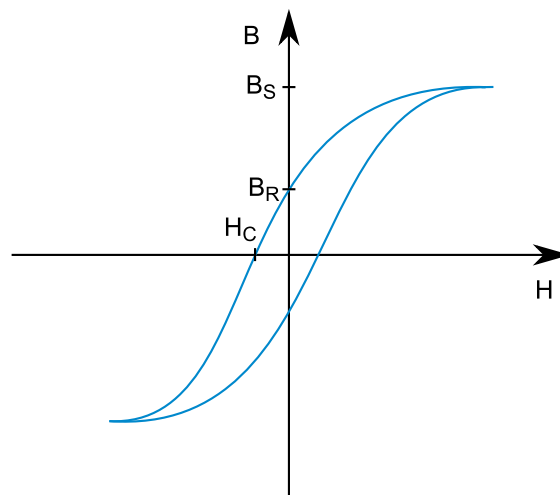


Abbildung 1.9: Darstellung der Signalerzeugung im Fluxgate-Sensor.

Abbildung 1.10: $B(H)$ -Kurve am Beispiel eines weichmagnetischen ferromagnetischen Stoffes mit den ausgezeichneten Punkten Sättigungsmagnetisierung B_S , Remanenzflussdichte B_R und Koerzitivfeldstärke H_C .

Umstand ist der Namensgeber für das Fluxgate, denn der externe Fluss wird im Kern wie durch ein Tor (englisch: *gate*) geführt, das geöffnet und geschlossen wird [61]. Zeitlich betrachtet gerät der Kern in der einen Hälfte der Periodendauer von H_{prim} länger in die Sättigung als in der anderen Hälfte. Da hierdurch die Symmetrie des Flussdichteverlaufs gestört ist, werden im Spektrum des Detektionssignals auch geradzahlige Harmonische sichtbar, deren Amplituden sich proportional zur Feldstärke des Messsignals verhalten. Ist die Messgröße ein Wechselfeld, so wird dieses an den Nichtlinearitäten der B/H-Kennlinie des Kernmaterials amplitudenmoduliert. Es wird im Seitenband der geraden Harmonischen im Spektrum des Detektionssignals sichtbar.

Dieses Funktionsprinzip erfordert, dass das Anregungssignal frequenzrein ist und keine geraden Harmonischen enthält. Da sich in der Praxis ein Rechtecksignal deutlich einfacher frequenzrein erzeugen lässt als ein Sinussignal, werden häufig Spannungsquellen mit einem rechteckförmigen Signalverlauf als Signalquelle für die Anregungsspule genutzt. Das (symmetrische) Rechtecksignal weist neben der Grundfrequenz nur ungerade Harmonische auf. Typische Frequenzen des Anregungssignals liegen zwischen 400 Hz und 100 kHz [64]. Höhere Anregungsfrequenzen führen zu einer gesteigerten Empfindlichkeit, sie können jedoch dazu führen, dass aufgrund von Wirbelströmen keine gleichmäßige (Sättigungs-)Magnetisierung des Kerns erreicht werden kann. In diesem Fall sollte der Sensorkern aus dünnen Bandmaterialien mit hohem elektrischem Widerstand aufgebaut werden [64]. Wird nochmals Gleichung 1.21 betrachtet, so fällt auf, dass die Induktionsspannung durch den feldabhängigen Teil auch im Fluxgate-Sensor vorhanden ist und zu Störungen führen kann [61].

Kerngeometrien und magnetische Filterung

Die bisher diskutierte Kerngeometrie ist ein Einzelkern in Stabform. Grundlegend betrachtet arbeitet die Anordnung wie ein Transformator [61]. Die Amplitude des Primärsignals wird im Verhältnis der Wicklungszahlen auf die Sekundärseite übertragen. Da die Wicklungszahl der Detektionsspule meist deutlich größer ist als die der Anregungsspule, liegt das Primärsignal im Spektrum mehrere Größenordnungen über dem Messsignal bei den geradzahligen Harmonischen. Neben der elektronischen Filterung des Anregungssignals wird vielfach die magnetische Filterung verwendet, die aus einer geschickten Auslegung der Kern- und Spulengeometrie resultiert. Abbildung 1.11 veranschaulicht mehrere Möglichkeiten zur Realisierung der magnetischen Filterung. In Bildteil (i) ist die nach ihrem Erfinder benannte Förster-Anordnung gezeigt. Sie besteht aus zwei Einzelkernen, die jeweils mit einer eigenen Detektions- und Anregungsspule versehen sind. Die beiden Anregungsspulen sind seriell verschaltet, die beiden Primärflüsse sind richtungsverschieden. Werden die Detektionsspulen antiseriell betrieben, dann heben sich die Detektionssignale des Anregungsfelds in Summe

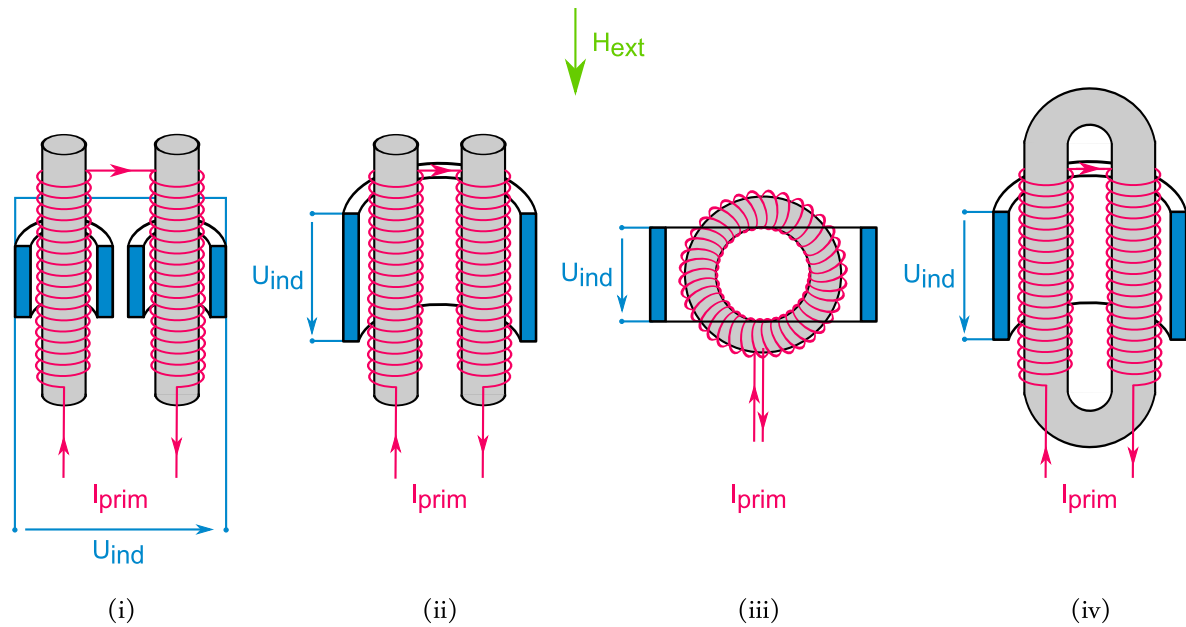


Abbildung 1.11: Darstellung verschiedener Kerngeometrien mit magnetischer Filterung des Anregungssignals.

auf. Das Messsignal hingegen ist in beiden Kernen richtungsgleich und wird durch die Verschaltung der Sekundärspulen verdoppelt. Eine vollständige magnetische Filterung erfordert zwei absolut identische Einzelsensoren. Die Anforderung an die Gleichheit der Sekundärspulen entfällt bei der Vacquier-Anordnung in Bildteil (ii). Hier werden zwei gegensinnig magnetisierte Einzelkerne von einer gemeinsamen Sekundärspule umgeben. Werden die beiden Kernhälften zu einem Ringkern miteinander verbunden, so entsteht die Geometrie aus Bildteil (iii). Hiermit werden magnetische Streuflüsse unterdrückt und der Entmagnetisierungsfaktor minimiert. Die Ringkernanordnung ermöglicht jedoch keine richtungssensitive Detektion des Messfelds. Als Kompromiss bietet sich daher die in dieser Arbeit hauptsächlich verwendete ovale Racetrack-Geometrie gemäß Bildteil (iv) an. Die Längsseite des Kerns bildet die empfindliche Achse des Sensors, der damit unempfindlich gegenüber Querfeldern ist. Für eine vollständige magnetische Filterung müssen beide Primärspulen identisch und die magnetischen Eigenschaften des Kerns in beiden Hälften gleich sein. Untersuchungen zeigten, dass Sensoren mit Förster- und Vacquier-Kerngeometrie verglichen mit Racetrack- und Ringkerngeometrien schlechtere Rauschwerte und eine niedrigere Offsetstabilität bieten [65]. Zur Vervollständigung sei erwähnt, dass bei allen bisher gezeigten Anordnungen das Anregungsfeld parallel zur empfindlichen Achse des Sensors ausgerichtet ist. Es handelt sich um parallele Sensoren, die auch in der vorliegenden Arbeit genutzt werden. In orthogonalen Sensoren liegt das Anregungsfeld senkrecht zur empfindlichen Achse [66]. In der Literatur wurden diesen Sensoren bislang schlechtere Eigenschaften, besonders in Bezug auf ihr Rauschverhal-

ten nachgesagt [64]. Butta und Sasada [67] konnten dies kürzlich widerlegen und stellten orthogonale Sensoren vor, die eine Rauschleistungsdichte von $4 \text{ pT}/\sqrt{\text{Hz}}$ bei 1 Hz erreichten.

Kernmaterial

Die Anforderungen an das Kernmaterial wurden von Ripka [64] zusammengefasst: Da der Kern fortlaufend zwischen beiden Sättigungsrichtungen ummagnetisiert wird, sollte er zur Minimierung von Verlusten aus einem weichmagnetischen Material mit einer niedrigen Koerzitivfeldstärke bestehen. Weiterhin ist eine runde Form der $B(H)$ -Kennlinie wünschenswert. Da die Detektionsspannung von der Änderung der Permeabilität abhängt, sollte diese möglichst hoch sein. Um das durch den Kern verursachte magnetische Rauschen zu minimieren, sollte er eine geringe Magnetostriktion aufweisen sowie ein besonders niedriges Barkhausen-Rauschen bieten. Zusätzlich werden Anforderungen an eine glatte Oberfläche sowie eine homogene Materialbeschaffenheit ohne Störstellen gestellt. Um die im vorigen Abschnitt diskutierten Wirbelstromverluste bei hohen Anregungsfrequenzen zu minimieren, sollte der Kern aus Einzellagen eines dünnen Bandmaterials mit hohem elektrischem Widerstand aufgebaut sein. In [61] wird zusätzlich definiert, dass für transportable, stromsparende Anwendungen Materialien mit einer kleinen Sättigungsmagnetisierung wünschenswert sind. Als Material bietet sich beispielsweise Permalloy (Nickel-Eisen-Legierung) an, auch werden Ferrite und amorphe Materialien wie magnetische Gläser und amorphe Cobaltlegierungen genutzt. Hinrichs [55, 62] und Piel [68] nutzten die amorphe Cobaltlegierung Vitrovac des Herstellers Vacuumschmelze Hanau [69], dieses Material wird auch in der vorliegenden Arbeit eingesetzt. Sebbes [70] verwendete in seiner Diplomarbeit die nanokristalline Eisenlegierung Vitroperm des gleichen Herstellers für Hochtemperatursensoren im Arbeitsbereich bis zu 200°C .

Signalauslese

Zur Signalauslese von Fluxgates existieren verschiedene Methoden. Am häufigsten genutzt und auch in der vorliegenden Arbeit verwendet, ist das Prinzip der Detektion der zweiten Harmonischen [61, 64]. Dabei wird das modulierte Messsignal aus der Amplitude der zweiten Harmonischen bzw. deren Seitenbändern gewonnen. Das Signal der Detektionsspule wird auf einen phasenempfindlichen Gleichrichter gegeben, dessen Referenzfrequenz die zweite Harmonische ist. Eine Signalelektronik, schematisiert in Abbildung 1.12, wird meist so aufgebaut, dass ein hochfrequentes Rechtecksignal eines Generators auf die Anregungsfrequenz und deren zweite Harmonische geteilt wird und zur Anregung des Kerns bzw. als Referenz des Gleichrichters verwendet wird. Die magnetische Filterung des Anregungssignals führt aufgrund geometrischer Unsicherheiten zu einer Unterdrückung von etwa 30 dB [68]. Zur weiteren Reduktion kann das Detektionssignal zunächst auf einen Bandpass gegeben wer-

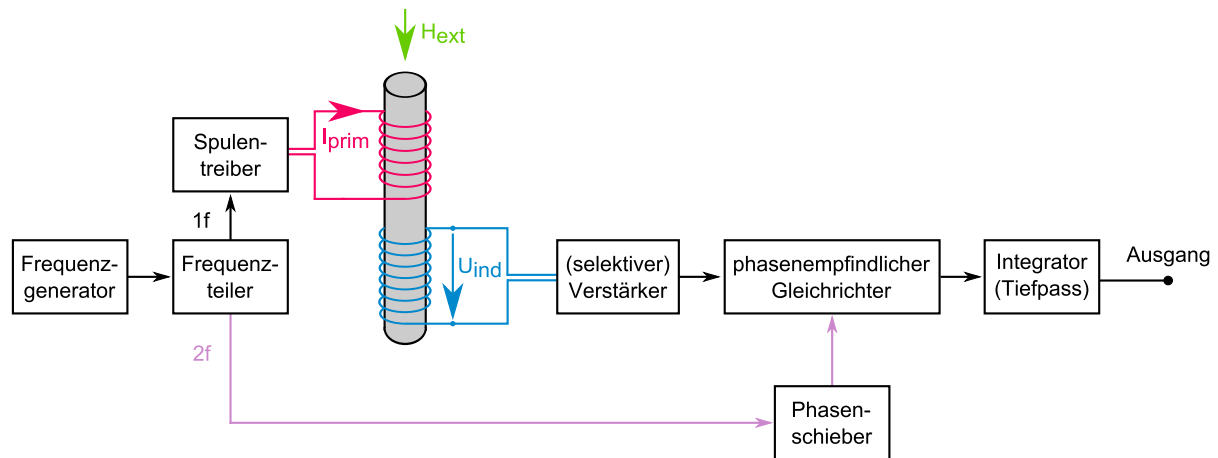


Abbildung 1.12: Prinzip der Signalauslese bei Nutzung der zweiten Harmonischen.

den. Ripka [64] diskutiert die Möglichkeit der parametrischen Verstärkung des Anteils der zweiten Harmonischen mit einem abgestimmten Parallelschwingkreis. Während die gesteigerte Empfindlichkeit sich vorteilhaft auswirkt, kann eine Verschlechterung der Temperaturempfindlichkeit und der Langzeitstabilität auftreten. Ein Schwingkreis mit einer geringen Güte und damit einer moderaten Verstärkung wird als unkritisch angesehen. Um unvermeidbare Phasenfehler des Detektionssignals kompensieren zu können, ist die Phasenlage des Referenzsignals des phasenempfindlichen Gleichrichters einstellbar. Demodulationsprodukte außerhalb der Sensorbandbreite, die im Ausgangssignal des Gleichrichters vorhanden sind, können über einen nachgeschalteten Integrator, der gleichzeitig als Verstärker dient, unterdrückt werden. Diese Methode nutzt nur einen Teil des gesamten Ausgangsspektrums und wird daher als selektives Verfahren bezeichnet. Daneben existieren auch nicht-selektive Verfahren, die das gesamte Ausgangsspektrum im Zeitbereich nutzen. Von Ripka wurden in [64] folgende Methoden beispielhaft vorgestellt: Ein Ansatz mit einem zum Messfeld amplitudenproportionalen Signal ist die Peak-Methode. Während im Nullfeld die Beträge der positiven und negativen Spannungsspitzen im Detektionssignal identisch sind, ergeben sich mit zunehmendem Messfeld Abweichungen. In einem begrenzten Bereich liegt eine lineare Abhängigkeit des Differenzbetrags von der Amplitude des Messfelds vor. Eine anschauliche Methode mit einem zum Messfeld zeitproportionalen Signal wertet den Zeitversatz der Spannungsimpulse des Detektionssignals aus. In Abbildung 1.9 wurde gezeigt, dass das schematisierte Detektionssignal im Nullfeld Spannungsspitzen enthält, die gleichmäßig verteilt mit der doppelten Frequenz des Anregungssignals auftreten. Bei Anwesenheit eines Messfelds gerät der Kern in der einen Magnetisierungsrichtung früher und länger in die Sättigung als in der anderen. Dies führt im Detektionssignal zu einer Asymmetrie in der Verteilung der Spannungsspitzen. Mit einem Zähler wird der Zeitversatz gemessen, aus dem Ergebnis wird auf das Messfeld geschlossen. Eine weitere Methode nutzt den Bezug zwischen der Hö-

he des Primärstroms beim Nulldurchgang der Flussdichte im Kern, die von der Höhe des Messfelds abhängig ist. Ripka verdeutlicht, dass keine der vorgestellten Methoden niedrigere Rauschwerte oder eine bessere Langzeitstabilität als die Methode der Detektion der zweiten Harmonischen erreichen kann. Die Anwendung der alternativen Ansätze bleibt auch aufgrund des einfacheren Schaltungsdesigns auf kostengünstige Detektoranwendungen und Systeme mit niedrigem Energiebedarf beschränkt.

Feldkompensation

Ohne Feldkompensation bietet ein Fluxgate-Sensor einen linearen Dynamikbereich in der Größenordnung von 100 nT [64]. Durch die Feldkompensation wird das Messfeld im Kern aktiv neutralisiert und der Kern bezogen auf externe Felder im Nullfeld gehalten. Die Ausgangsgröße ist jetzt diejenige Stellgröße, die zur Erreichung der vollständigen Kompensation erforderlich ist, der Sensor arbeitet in einer Regelschleife als Nullfeldindikator. Auf diese Weise wird der lineare Messbereich des Sensors deutlich erweitert und durch den Dynamikbereich der Stellgröße limitiert. In der Literatur wird hauptsächlich zwischen der Kompensation über die Detektionsspule und über eine eigenständige Kompensationsspule unterschieden [66]. Im ersten Fall wird durch die Detektionsspule ein Strom getrieben, der in der Spule ein Feld aufbaut, das dem Messfeld entgegengerichtet ist und dieses neutralisiert. Diese Methode wird daher als Stromkompensation bezeichnet. Als Regler kann der im vorherigen Abschnitt bei der Betrachtung der Prinzipschaltung zur Auslese der zweiten Harmonischen eingeführte Integrator genutzt werden, der über einen Rückkoppelwiderstand mit der Detektionsspule verbunden wird und somit eine geschlossene Schleife aufbaut. Diese Methode ist mit relativ geringem Aufwand realisierbar. Am Eingang der Schaltung kann es zu Störungen kommen. Beispielsweise kann die Kompensation eines Gleichfelds den Eingangsverstärker übersteuern, dieser muss gleichspannungsmäßig über einen Kondensator entkoppelt werden. Da sich die Sekundärspule schon aus geometrischen Gründen nicht über den gesamten Kern erstreckt, ist eine vollflächige Kompensation nicht möglich. Dies kann zu erhöhtem Rauschen führen. Daher werden die Detektion und die Kompensation in empfindlichen Fluxgates über eigenständige Spulen durchgeführt [64]. Damit sich der Kern in einem homogenen Kompensationsfeld befindet, ist die Kompensationsspule meist deutlich länger als der eigentliche Fluxgate-Sensor [64]. Eine entsprechende Erweiterung der Signalelektronik aus Abbildung 1.12 ist in Abbildung 1.13 dargestellt. Die Ausgangsspannung des Integrators kann über einen eigenständigen Spannungs-Strom-Wandler in den Kompensationsstrom umgesetzt werden, alternativ ist auch die Verwendung eines einzelnen Rückkoppelwiderstands möglich [64]. Bei dieser Art der Kompensation ist die Empfindlichkeit des Sensors in der geschlossenen Regelschleife nur abhängig von der Übersetzung der Ausgangsspannung des Integrators in die Amplitude

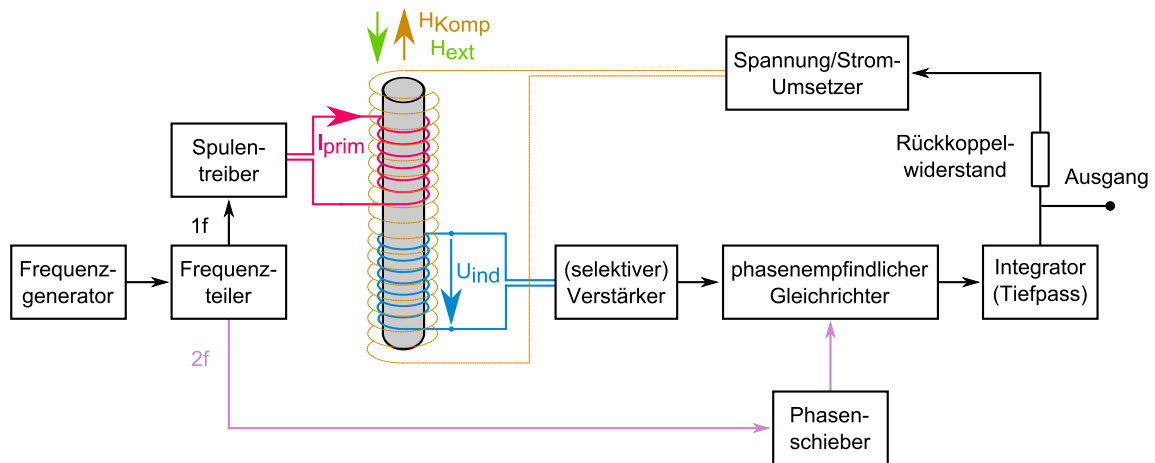


Abbildung 1.13: Prinzip der Signalauslese (zweite Harmonische) mit aktiver Feldkompensation.

des Kompensationsfelds. Im Allgemeinen sind hierfür der K-Faktor der Spule (Verhältnis zwischen Spulenstrom und erzeugter Flussdichte) und die Größe des Rückkoppelwiderstands zu berücksichtigen. Eine hohe Stabilität der Empfindlichkeit stellt daher Anforderungen an die geometrische Konstanz der Kompensationsspule [64].

1.2.3 Anwendungen von Fluxgate-Sensoren

Von den vielen Anwendungsgebieten der Fluxgate-Sensoren, die dann eingesetzt werden, wenn eine hohe Feldauflösung oder eine hohe Temperaturstabilität erforderlich ist, werden hier nur einige stellvertretend genannt. Sie werden häufig in Weltraummissionen zur Vermessung der Magnetfelder von Planeten und ihrer Monde verwendet [71, 72]. Bereits Aschenbrenner und Goubau [63] nutzten Fluxgates zur zerstörungsfreien Werkstoffprüfung, Grueger [73] beschreibt eine Erweiterung mit miniaturisierten Fluxgate-Anordnungen. Ripka [61, 65] nennt Ansätze zur weiteren Verkleinerung von Fluxgate-Sensoren, wie beispielsweise die auf einer gedruckten Schaltung (englisch: *Printed Circuit Board*) hergestellten PCB-Fluxgates, die direkt auf Platinenmaterial erstellt werden. Aufgrund sinkender Empfindlichkeiten weisen miniaturisierte Fluxgates ein erhöhtes Rauschen auf und sind unter einer Größe von 5 mm den AMR-Sensoren unterlegen. Den Einsatz als Kompass zur Navigation von Automobilen beschreibt Peters [74]. Kaluza et al. [75] stellen neuartige Anwendungen vor. Diese beinhalten die Überwachung des Verkehrsflusses vor Ampeln oder auf Brücken oder die Detektion von Warenschubwagen im Einzelhandel. Gegenüber Induktionsspulen bieten Fluxgates den Vorteil eines kleineren Platzbedarfs und erlauben die hochauflösende Messung von statischen Feldern und von niederfrequenten Wechselfeldern. Kombiniert mit Induktionsspulen ermöglichen sie bei der Suche nach Bodenschätzen die Erkennung eisenhaltiger Materialien.

2 Fluxgate-Sensoren für Dipolfelder

In der vorliegenden Arbeit wird ein Fluxgate-Sensor mit Racetrack-Kern zur ortsauflösenden Detektion flächig verteilter magnetischer Nanopartikel genutzt. Ein einzelnes Nanopartikel ist Quelle eines magnetischen Dipolfelds. Das Messfeld einer Anhäufung von magnetischen Nanopartikeln ergibt sich aus der Überlagerung der einzelnen Dipolfelder und ist somit stark inhomogen. Um bei der Messung eine hohe Ortsauflösung zu erreichen, wird der Sensor aufrecht stehend über der Probenoberfläche platziert, so dass seine projizierte Querschnittsfläche minimal wird. Die empfindliche Achse des Sensors wird parallel zur Dipolachse der Probe ausgerichtet. Bei dieser Anordnung ist der Sensorfußpunkt am nächsten an der Signalquelle gelegen, hier ist die größte Flussdichte zu erwarten. Die Detektionsspule einer üblichen Fluxgate-Geometrie befindet sich zentriert auf dem Sensorkern in einem Abstand zum Sensorfußpunkt. Die zentrische Anordnung der Sekundärspule resultiert aus der Optimierung der Sensoren zur rauscharmen Messung von homogenen Magnetfeldern, in denen sich der komplette Sensorkern in einem Magnetfeld mit gleichbleibender Flussdichteverteilung befindet. Dies lässt vermuten, dass die Geometrie von Fluxgate-Sensoren zur Messung von Dipolfeldern angepasst werden muss. Die Verwendung eines Fluxgate-Sensors mit zentrischer Detektionsspule zur Detektion einer Dipolquelle in Abhängigkeit des Abstands wurde von Nakagawa und Sasada [76] diskutiert. Messungen von Gradientenfeldern mit Racetrack-Fluxgates wurden von Janošek et al. [77, 78] und Ripka [79] durchgeführt. In der Literatur finden sich nur wenige Arbeiten zur Kombination einer hohen Orts- und Feldauflösung von Fluxgate-Sensoren. Ein Ansatz von Andò et al. [80] besteht darin, ein Fluxgate mit einem Kern aus einem Mikrodraht zu konstruieren und somit eine geringe Querschnittsfläche zu erzielen.

2.1 Optimierung von Fluxgates für homogene Felder zu Fluxgates für Dipolfelder

2.1.1 Racetrack-Sensoren zur Messung von homogenen Feldern

Für die in den folgenden Abschnitten diskutierte Optimierung der Sensoren zur Messung von Dipolfeldern ist ein Referenzsensor notwendig. Als Referenz dient ein drahtgewickelter

Sensortyp mit Racetrack-Kerngeometrie und eigenständiger Kompensationsspule (vgl. Abschnitt 1.2.2). Er wurde für die rauscharme Messung von homogenen Magnetfeldern von Piel et al. am Institut für Elektrische Messtechnik und Grundlagen der Elektrotechnik entwickelt [68]. Kennzeichnend für diesen Sensortyp ist eine 20 mm lange Detektionsspule, die zentrisch auf einem 37 mm langen Racetrack-Kern platziert ist. Der Kern besteht aus dem hochpermeablen Material Vitrovac 6025Z des Herstellers Vacuumschmelze Hanau [69]. Die in dieser Arbeit hergestellten Sensoren basieren vom Aufbau und Fertigungsprozess auf diesen Sensoren. Um die Ausbeute und die Reproduzierbarkeit des feinmechanisch anspruchsvollen Fertigungsprozesses zu erhöhen, wurden einige Modifikationen vorgenommen, die im Abschnitt zum Sensoraufbau (Abschnitt 2.1.4) kurz erläutert werden.

2.1.2 Racetrack-Sensoren zur Messung von Dipolfeldern

Klassische Racetrack-Sensoren

Simulation des Feldverlaufs im Racetrack-Kern Für die Anpassung der Sensoren zur Messung von Dipolfeldern wurde die Feldverteilung im racetrackförmigen Sensorkern simuliert, wenn sich dieser entweder in einem homogenen Feld oder senkrecht über einer Dipolfeldquelle befindet. Zur Simulation wurde die Finite-Elemente-Simulationssoftware „FEMM“ [81] verwendet. Für das Modell des Racetrack-Kerns in Luft wurde die Magnetisierungskurve des Vitrovac-Materials aus experimentellen Messungen übernommen [82]. Der Kern wurde mit den von Piel et al. übernommenen Maßen der auf homogene Felder optimierten Fluxgate-Sensoren gezeichnet (Länge 37 mm, Abstand der Schenkel 0,9 mm). Diese Maße gelten gleichzeitig für den in dieser Arbeit genutzten Referenzsensor. Da FEMM eine zweidimensionale Simulationssoftware ist, wurde für das Modell die Seitenansicht des Kerns gewählt. Ein Schenkel besteht aus drei Lagen Vitrovac-Material mit einer Gesamtdicke von 75 μm , Luftzwischenräume wurden vernachlässigt und die Bögen halbkreisförmig gezeichnet. Das Anregungsfeld wurde nicht berücksichtigt. In der dritten Dimension werden die Berechnungen mit einer konstanten Tiefe für die gesamte Simulation vorgenommen, hier wurden 0,75 mm entsprechend der Breite des Vitrovac-Materials angesetzt.

Das Berechnungsraster wurde dreieckförmig ausgelegt mit einer Gesamtzahl von ≈ 22000 Knotenpunkten. Der Gitterabstand beträgt 0,05 mm im Racetrack-Kern, 0,1 mm zwischen den Kernschenkeln und 1 mm für die Umgebungsluft. An den Begrenzungen ist das Gitter verdichtet. Zur Einstellung der Simulationsgenauigkeit wurde festgelegt, dass das quadratische Mittel der Residuen (von FEMM als „solver precision“ bezeichnet) $< 10^{-8}$ ist. Die Berechnung der Flussdichteverteilung im Kern in einem homogenen Feld wurde in einem äußeren Feld mit einer Flussdichte von 3,3 μT durchgeführt. Zur Berechnung der Flussdichteverteilung im Kern in einem Dipolfeld wurde die Dipolquelle durch einen kleinen Per-

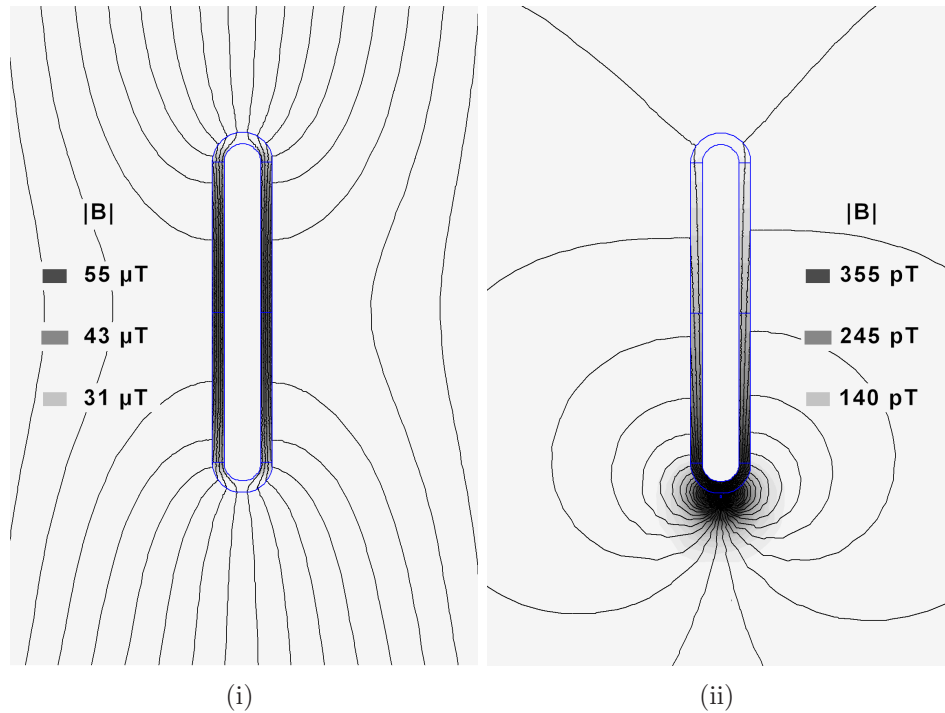


Abbildung 2.1: Vergleich der Feldverteilung im Racetrack-Kern (i) im homogenen äußeren Feld und (ii) im Dipolfeld, Quelle am Kernfußpunkt.

manentmagneten ($\varnothing 100 \mu\text{m}$) simuliert. Dieser wurde am Fußpunkt des Sensors in einem vertikalen Abstand von $100 \mu\text{m}$ platziert. Als Material wurde Aluminium-Nickel-Cobalt 5 verwendet, die Stärke des Dipolmoments wurde über die (in FEMM ausschließlich mögliche) Modifikation der Koerzitivfeldstärke der B/H-Kurve auf $0,1 \text{ A/m}$ festgelegt, es ergab sich eine Flussdichte im Nanoteslabereich.

Die Ergebnisse der Simulation zeigt Abbildung 2.1 (i) für das homogene Feld und (ii) für das Dipolfeld. Im ersten Fall wird, bedingt durch die hohe Permeabilität des Materials, der Fluss im Kern aufkonzentriert. Es ergibt sich eine inhomogene Flussdichteverteilung über der Kernlänge mit dem Maximum im Zentrum des Kerns. Um ein möglichst hohes Signal zu erzeugen, sollte die Detektionsspule mittig auf dem Kern platziert werden, was der üblichen Anordnung in Fluxgate-Sensoren entspricht, die zur hochempfindlichen Messung homogener Felder mit niedrigem Rauschen optimiert sind [68]. Im Fall der Dipolfeldmessung, wenn sich die Quelle unterhalb des Sensors befindet, ist der Fußpunkt am nächsten an der Quelle gelegen; ein Großteil des Flusses koppelt hier ein und wird im Kern geführt. Wie der Verlauf der Feldlinien zeigt, koppelt ein Großteil des Flusses bereits nach kurzer Wegstrecke wieder aus und die Feldlinien schließen sich. Im Unterschied zum homogenen Feld liegt das Maximum der Flussdichte am Sensorfußpunkt in unmittelbarer Nähe zur Dipolquelle. Um ein großes Signal zu erhalten, sollte die Detektionsspule daher hier platziert werden. Gegenüber einer

kleinen, örtlich begrenzten Detektionsspule am Sensorfußpunkt würde eine Detektionsspule, die den gesamten Kern gleichmäßig umschließt, ein höheres Signal produzieren, denn jede Spulenwicklung trägt zum Gesamtsignal bei. Zwar wird sich durch eine Detektionsspule mit großer Wicklungszahl deren ohmsches Widerstandsrauschen erhöhen, Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass das Rauschen des Sensorsystems derzeit durch die Signalelektronik begrenzt wird und insbesondere durch die Primärstromerzeugung verursacht wird [68].

Da die Flussdichte am Fußpunkt am größten ist, sind hier auch die höchsten relativen Änderungen zu erwarten, wenn die Dipolquelle bewegt wird. Die Punktspreizfunktion, die Antwort des Sensors auf eine horizontal bewegte punktförmige Quelle, wird einen steileren Signalfall zeigen, wenn die Detektionsspule sich auf den Bereich nahe der Dipolquelle beschränkt. Eine schmale Punktspreizfunktion ist gleichbedeutend mit einer hohen örtlichen Auflösung. Eine Detektionsspule im Bereich der Kernrundung mit einer hohen Wicklungszahl lässt sich nur schwierig realisieren, die anschließigen geraden Schenkelbereiche sind zur Aufnahme der Spule besser geeignet, auch wenn hier bereits eine Flussdichtereduktion eintritt.

Optimierung von Größe und Position der Sekundärspule Basierend auf dieser Erkenntnis ist eine Optimierung der Größe und der Anordnung der Sekundärspule sinnvoll, um die Orts- und Feldauflösung der Sensoren in Dipolfeldern zu erhöhen. Um die Flussdichteverteilung auf dem Kern zu quantifizieren, wurden seine geraden Bereiche in fünf gleich große Blöcke zu je 7,4 mm Länge eingeteilt (Blöcke I-V). Für Vergleiche mit der Referenzgeometrie wurde ein zentrischer Bereich mit einer Länge von 20 mm vorgesehen (Block Z). Die Blöcke geben mögliche Positionen und Größen für die Detektionsspule vor. Eine Darstellung der Blockeinteilung wird durch Abbildung 2.2 gegeben. Da die Flussdichte innerhalb eines Blocks nicht konstant ist, wurde für jeden Blockbereich in Analogie zur Detektionsspule, die den gesamten Block umschließt, der Fluss innerhalb eines Blocks über das Blockvolumen aufintegriert. Das Ergebnis stellt als Einzelwert für Vergleichszwecke eine Volumenflussdichte, abgekürzt BV, mit der Einheit $[BV] = \text{Tm}^3$ dar (gleichbedeutend mit dem Produkt aus Fluss und Länge). Um die Punktspreizfunktion (PSF) eines fiktiven Sensors mit einer Detektionsspule in den jeweiligen Blockbereichen zu simulieren, wurde die Dipolquelle in 0,5 mm Rasterschritten in einem horizontalen Bereich von 10 mm unter dem Sensor bewegt. Der vertikale Abstand wurde bei 100 μm fixiert. Die jeweilige Volumenflussdichte wurde für jede Position in allen Blockbereichen des Kerns kalkuliert. Die Ergebnisse der Simulation zeigt Abbildung 2.3. Mit der Dipolquelle zentrisch unter dem Kern ergeben sich in aufsteigenden Blockbereichen stetig kleinere Volumenflussdichten. Block V weist nur noch 14,8 % der Volumenflussdichte von Block I auf. Die Volumenflussdichte im 7,4 mm langen Block I ist mit $2,42 \text{ aTm}^3$ annähernd gleich groß wie im 20 mm großen Block Z ($2,54 \text{ aTm}^3$). Durch eine Kombination der Blö-

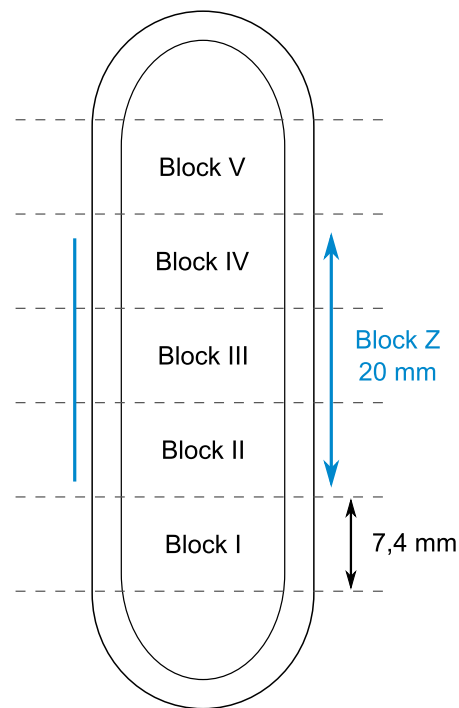


Abbildung 2.2: Darstellung der Blockeinteilung des Racetrack-Kerns in der Simulation (Höhe der Rundung im Simulationsmodell ≈ 1 mm).

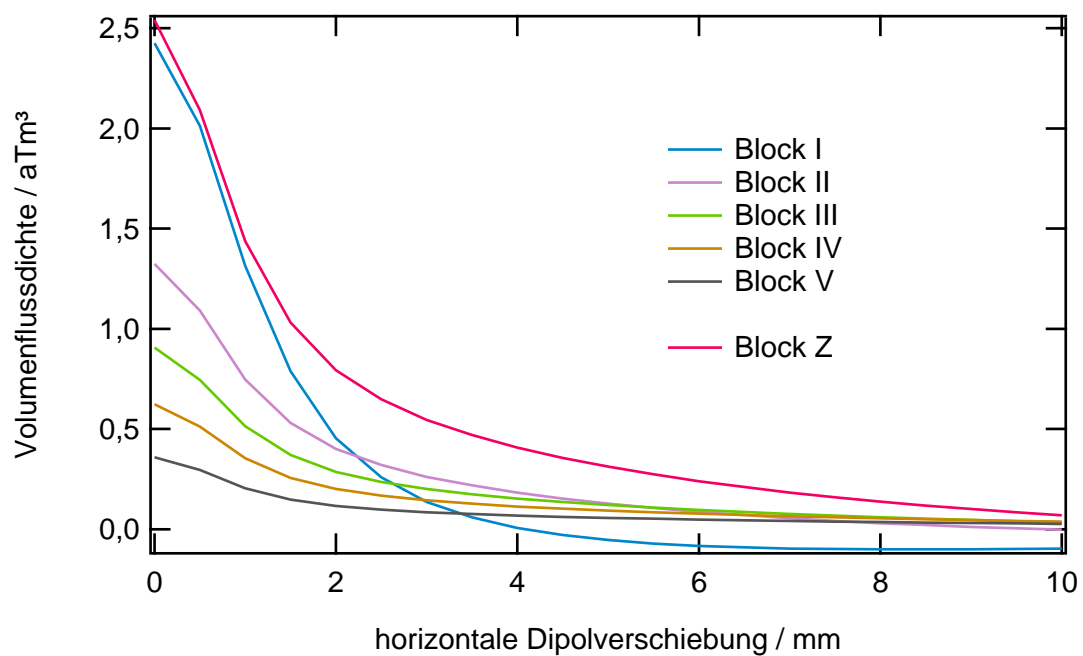
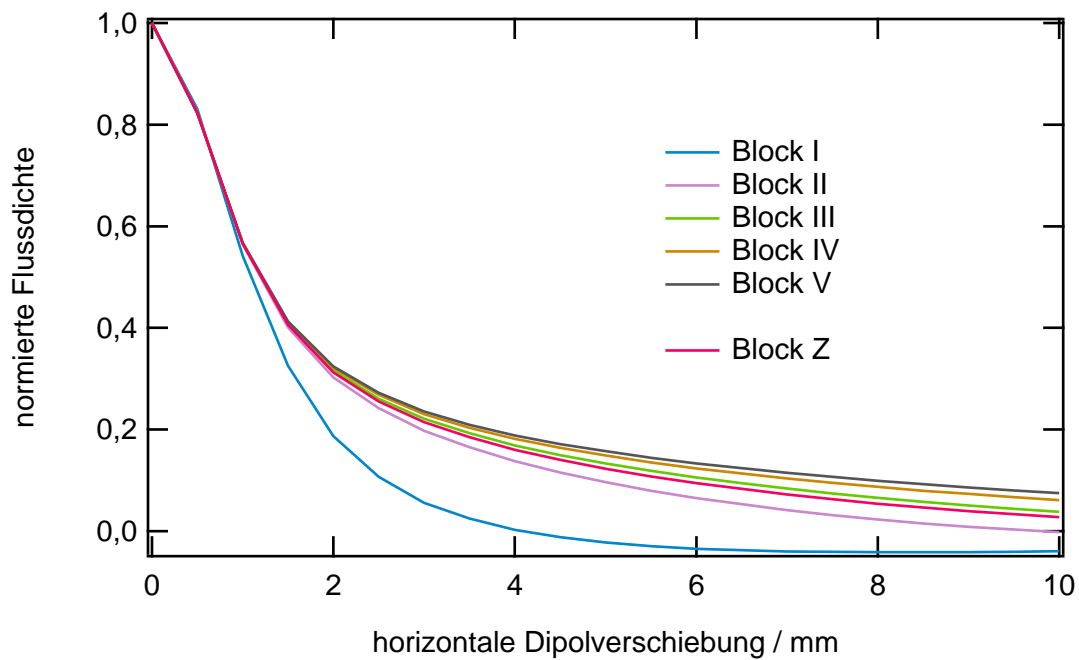


Abbildung 2.3: Simulierte Volumenflussdichte der verschiedenen Blöcke auf dem Racetrack-Kern, in Abhängigkeit der horizontalen Dipolverschiebung, absolute Werte.



Abbildungung 2.4: Simulierte Volumenflussdichte der verschiedenen Blöcke auf dem Racetrack-Kern, in Abhängigkeit der horizontalen Dipolverschiebung, normierte Werte.

cke I, II und III kann gegenüber Block Z (bei ähnlicher Länge) ein wesentlich höheres Signal erreicht werden.

Die Kurve von Block I zeigt einen steileren Signalrückgang als die anderen Kurven. Um die einzelnen PSF miteinander vergleichen zu können, sind diese in Abbildung 2.4 auf ihren jeweiligen Maximalwert normiert dargestellt. Demnach sind die Unterschiede bei kleinen horizontalen Verschiebungswerten zunächst gering. Bei Abständen ab 1 – 1,5 mm zeigen die tiefer auf dem Kern gelegenen Blockbereiche einen steileren Signalrückgang. Für den niedrigsten Block I ergibt sich die schmalste PSF. Bereits bei einer horizontalen Verschiebung von 4 mm beträgt die Signalstärke nur 0,2 % des Werts direkt unterhalb des Kerns. Zusammengefasst kann mit einer Detektionsspule in Block I eine gegenüber der Referenzgeometrie deutlich höhere örtliche Auflösung erreicht werden, während die Signalstärke nahezu identisch bleibt. Für eine höhere Feldauflösung, unter Beibehaltung einer moderat schmalen PSF, kann die Detektionsspule auf die Blöcke I und II ausgedehnt werden.

Einfluss der Kernlänge Die Kernlänge, die über das Abmaß der Detektionsspule hinausgeht, hat über den Entmagnetisierungsfaktor sowohl Einfluss auf die örtliche Auflösung als auch auf die Magnetfeldauflösung. In der bisher diskutierten Simulation wurde zu dieser Untersuchung eine 7,4 mm lange Detektionsspule in Block I vorgesehen. Die Kernlänge wurde zwischen 7,4 mm und 52,7 mm (zzgl. Verbindungsbögen) variiert. Es wurde jeweils die Volumenflussdichte im Detektionsspulenblock für die horizontal verschobene Dipolquelle berechnet. Der

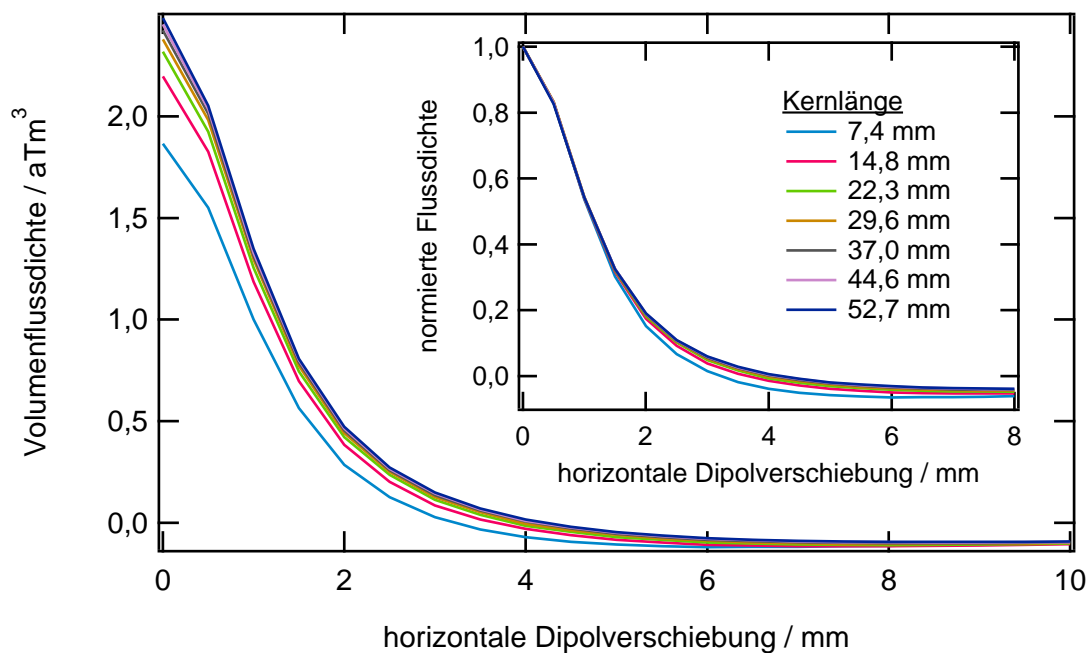
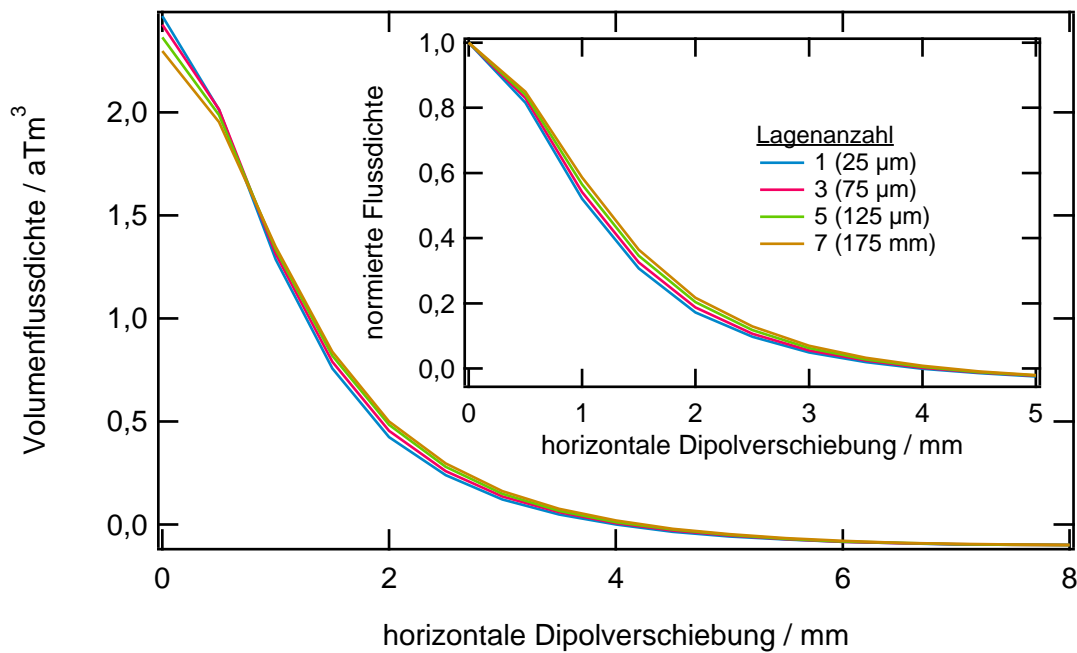


Abbildung 2.5: Simulierte Volumenflussdichte im Blockbereich I in Abhängigkeit der Kernlänge.

vertikale Abstand der Quelle betrug $100\ \mu\text{m}$. Das Simulationsergebnis (absolute Werte) zeigt Abbildung 2.5. Die Flussdichte im Detektionsspulenbereich steigt mit zunehmender Kernlänge an. Ein Sättigungsverhalten kann im betrachteten Größenbereich beobachtet werden, der Signalzuwachs zwischen $7,4\ \text{mm}$ und $37\ \text{mm}$ beträgt $30\ \%$, während eine weitere Verlängerung auf $52,7\ \text{mm}$ nur zu einem zusätzlichen Signalgewinn von $2,5\ \%$ führt. Dies kann auf den Entmagnetisierungsfaktor zurückgeführt werden, der mit einem kleinen Verhältnis der Länge zur Querschnittsfläche ansteigt. Durch einen größeren Entmagnetisierungsfaktor wird die Flussdichte in der Kernstruktur geringer (kleinere scheinbare Permeabilität, vgl. Abschnitt 1.2.2). Obwohl der Entmagnetisierungsfaktor nur für Rotationsellipsoide in homogenen Feldern definiert ist, konnten Kubík und Ripka [83] einen empirischen Zusammenhang zwischen der Länge eines Racetrack-Kerns und dem Entmagnetisierungsfaktor herleiten und experimentell verifizieren. Demnach sinkt der Entmagnetisierungsfaktor mit dem Quadrat der Kernlänge.

Während sich die Vergrößerung der Kernlänge vorteilhaft auf die Feldauflösung auswirkt, kann ein gegenteiliger Effekt für die örtliche Auflösung festgestellt werden. Die Steilheit des Signalarückgangs wird mit größerer Kernlänge geringer, wie das Simulationsergebnis für die auf das Maximum normierten Kurven in Abbildung 2.5 zeigt. Der Einfluss ist relativ gering. Bei einer horizontalen Verschiebung des Dipols von $2\ \text{mm}$ beträgt das Signal $15\ \%$ für eine Kernlänge von $7,4\ \text{mm}$, während es noch $19\ \%$ bei einer Kernlänge von $52,7\ \text{mm}$ ausmacht. Hieraus resultiert die Erkenntnis, dass durch Variation der Kernlänge folglich keine



Abbildungung 2.6: Simulierte Volumenflussdichte im Blockbereich I in Abhängigkeit der Anzahl an Kernlagen (Kernquerschnittsfläche), Kernlänge 37 mm.

gemeinsame Optimierung der örtlichen Auflösung und der Feldauflösung erreicht werden kann.

Einfluss der Kernquerschnittsfläche Analog zu der Kernlänge hat die Kernquerschnittsfläche über den Entmagnetisierungsfaktor Einfluss auf die Orts- und Feldauflösung. Die Kernquerschnittsfläche ergibt sich aus der Anzahl der Lagen des Vitrovac-Kernmaterials (jeweils $25\ \mu\text{m}$) und den durch den Durchmesser der Primärspulen nicht weiter reduzierbaren Schenkelabstand. Piel et al. und Primdahl et al. konnten in [68] bzw. [84] zeigen, dass der Entmagnetisierungsfaktor mit zunehmender Lagenanzahl ansteigt. In einer Simulation wurde für eine Kernlänge von 37 mm die Kernlagenanzahl zwischen 1 und 7 variiert. Der Simulationsaufbau wurde im Übrigen beibehalten. Die berechnete absolute Volumenflussdichte im Detektionsspulenbereich (unterster Block auf dem Kern) zeigt Abbildung 2.6. Die Simulationsergebnisse zeigen sehr geringe Unterschiede zwischen den einzelnen Lagenanzahlen. Ein Kern mit einer einzigen Lage des Kernmaterials weist im Detektionsspulenbereich gegenüber einem Kern mit sieben Lagen eine um 7,4 % höhere Volumenflussdichte auf. Verglichen mit der Referenzgeometrie (drei Lagen) ist das Signal mit einer Kernlage um vernachlässigbare 1,8 % höher.

Die Ortsauflösung profitiert in einem vergleichbaren Größenbereich von der Reduktion der Kernlagen, wie die Darstellung der auf das Maximum normierten Kurven in Abbildung 2.6 veranschaulicht. Die normierte Signalstärke beträgt bei einer Dipolverchiebung von 2 mm

17,2 % für eine Kernlage und 21,7 % für sieben Kernlagen. Für handgewickelte Racetrack-Fluxgates sind diese Ergebnisse aufgrund geometrischer Unsicherheiten des Kerns (Luftzwischenräume der einzelnen Lagen) nicht signifikant. Daher wurde die experimentelle Verifikation in dieser Arbeit nicht weiter verfolgt.

Geschirmte Racetrack-Sensoren

Aufgabe der Schirmung Bei der Verwendung der Fluxgates zur orts aufgelösten Detektion von Dipolfeldern im MRX-Scanner sind zur Messung die Signale von Quellen von Interesse, die sich genau unterhalb des Sensors befinden. Homogene Felder aus der Umgebung können als Störgröße betrachtet werden. Wie die Punktspreizfunktion der Sensoren zeigt, führen neben dem Sensor liegende Dipolquellen zu Störsignalen und damit zu einer Verschlechterung der örtlichen Auflösung. Ihr Fluss koppelt überwiegend an der Seitenfläche des Kerns ein. In beiden Fällen ist eine Schirmung der Mantelfläche des Sensors mit einem hochpermeablen Material vorteilhaft. Homogene Felder aus der Umgebung koppeln in den Schirm ein und werden auf diese Weise im Sensorkern stark unterdrückt. Dipolfelder von Quellen, die sich neben dem Sensor befinden, werden ebenfalls vom Schirm geführt, so dass sich die Ortsauflösung des Sensors im Dipolfeld verbessert. Eine vollständige Schirmung wurde von Teppan bereits in [85] verwendet, um den Messbereich von Fluxgates auf einige hundert Millitesla zu erhöhen. Als Material für die Schirmung bietet sich das weichmagnetische und hochpermeable Vitrovac-Kernmaterial der Firma Vacuumschmelze GmbH [86] an. Daneben ist auch Mu-Metall dank seiner hohen Permeabilität denkbar. Das Vitrovac-Material bietet aufgrund seiner Bandform den Vorteil, sich einfach mechanisch anbringen zu lassen. Da keine Verformung erfolgt, kann auf ein magnetisches Schlussglühen verzichtet werden. Zwei Positionen sind für die Schirmung möglich: Zum einen kann diese innerhalb des Sensorgehäuses in Nähe zum Kern an der Außenfläche der Kompensationsspule (3,5 mm vom Zentrum entfernt) angebracht werden. Zum anderen kann die Schirmung (auch zusätzlich) an der Außenfläche des Sensorgehäuses positioniert werden (5 mm vom Zentrum entfernt).

Simulation der Feldverteilung Die Feldverteilung auf einem geschirmten Kern wurde mit einer Simulation mit FEMM berechnet. Das Modell und die Durchführung der Simulation wurden aus den vorigen Abschnitten übernommen. Simuliert wurde ein 37 mm langer Racetrack-Kern mit einem 7,4 mm langen Detektionsspulenbereich nahe des Kernfußpunkts (Block I). Der Schirm wurde aus einlagigen Streifen des Vitrovac-Kernmaterials modelliert (Dicke 25 μm). Die Länge wurde an die Größe der Kompensationsspule angepasst und beträgt 40 mm, der Schirm schließt - in Anlehnung an die praktische Realisierung - bündig mit der Detektionsspule ab, so dass der untere Kernbogen ungeschirmt bleibt. Zwei Positionen der Schirmung wurden untersucht (3,5 mm bzw. 5 mm vom Kernzentrum entfernt). Das Simula-

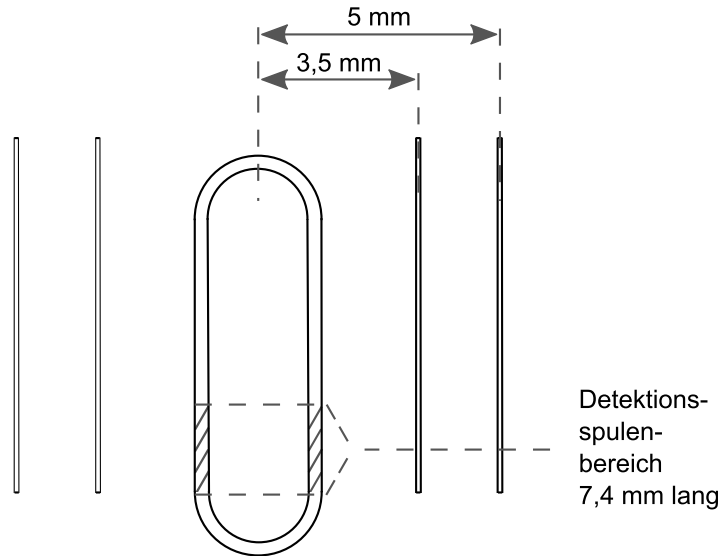


Abbildung 2.7: Darstellung des Simulationsmodells mit Schirmung des Racetrack-Kerns (nicht maßstabsgetreu).

tionsmodell ist in Abbildung 2.7 skizziert. Berechnet wurde die Feldverteilung auf dem Kern (zur besseren Visualisierung mit ähnlicher Geometrie dargestellt in Abbildung 2.8) sowie die Volumenflussdichte im Detektionsspulenblock in Abhängigkeit der horizontalen Dipolverschiebung, dargestellt in Abbildung 2.9 (reale Geometrie). Wie das Simulationsergebnis der Flussdichteverteilung in Abbildung 2.8 zeigt, ist die Flussdichte im Kern höher, wenn eine zusätzliche Schirmung vorhanden ist. Der Schirm aus dem hochpermeablen Kernmaterial führt dazu, dass die Feldlinien im Vergleich zu einem ungeschirmten Sensor erst nach einer längeren Wegstrecke wieder aus dem Sensorkern austreten und durch den Schirm zurück zum Dipol geführt werden. Befindet sich die Dipolquelle genau unter dem Racetrack-Kern (vertikaler Abstand $100\ \mu\text{m}$), so beträgt die Volumenflussdichte im ungeschirmten Detektionsspulenblock (Block I) $BV=2,42\ \text{aTm}^3$ (vgl. Abbildung 2.9). Wird $3,5\ \text{mm}$ vom Zentrum des Kerns eine einlagige Schirmung angebracht, so steigt BV auf $3,54\ \text{aTm}^3$. Eine einzelne Schirmung $5\ \text{mm}$ vom Kern entfernt ist weniger wirkungsvoll, BV beträgt hier $3,23\ \text{aTm}^3$. Mit der Kombination aus beiden Schirmlagen werden $3,67\ \text{aTm}^3$ erreicht. Bereits durch die innere einlagige Schirmung erhöht sich BV also um $46\ \%$, während die äußere Position - auch in Kombination mit der ersten Lage - weniger sinnvoll ist. Bei größeren Verschiebungen der Dipolquelle ergibt sich aufgrund der Richtungsänderung der Feldlinien im Kern eine negative Volumenflussdichte.

Das Simulationsergebnis zeigt weiterhin einen steileren Signlrückgang, wenn der Racetrack-Kern von einem Schirm umgeben ist. Besonders für größere Verschiebungswerte ab $1,5\ \text{mm}$ ist der Unterschied in der Kurvensteigung deutlich. Durch die Verwendung der Schirmung ist eine verbesserte Ortsauflösung der Sensoren zu erwarten. Die Positionierung des Schirms

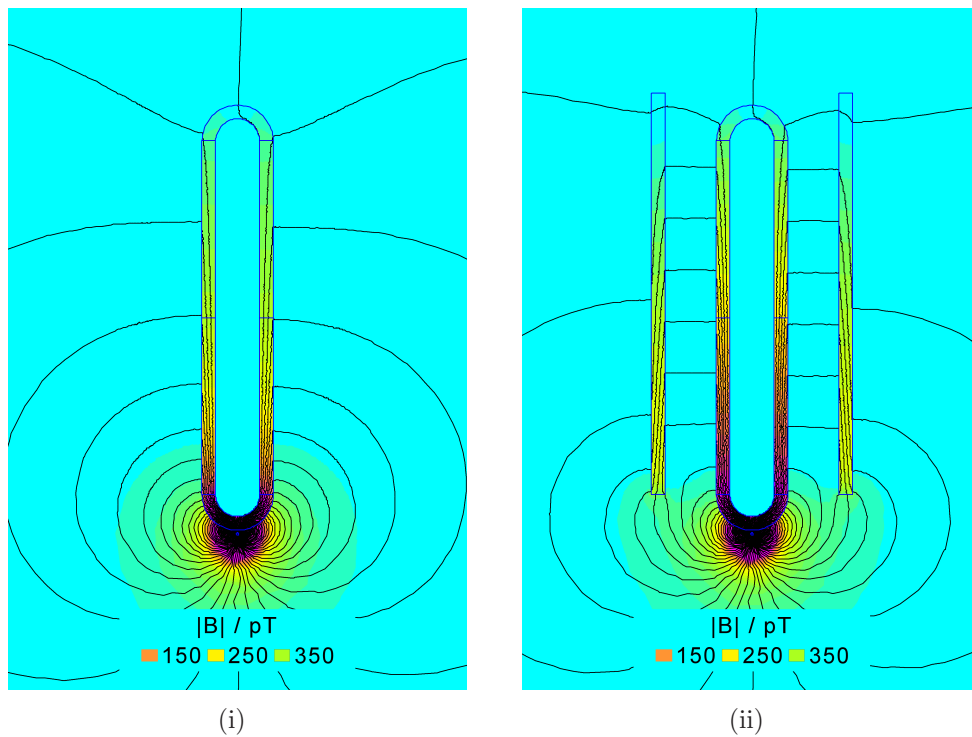


Abbildung 2.8: Flussdichteverteilung und Feldlinienverlauf im Sensorkern im Dipolfeld (i) ohne Schirmung, (ii) mit beispielhafter Schirmung (zur besseren Visualisierung 75 μm breit modelliert, einlagiger Aufbau).

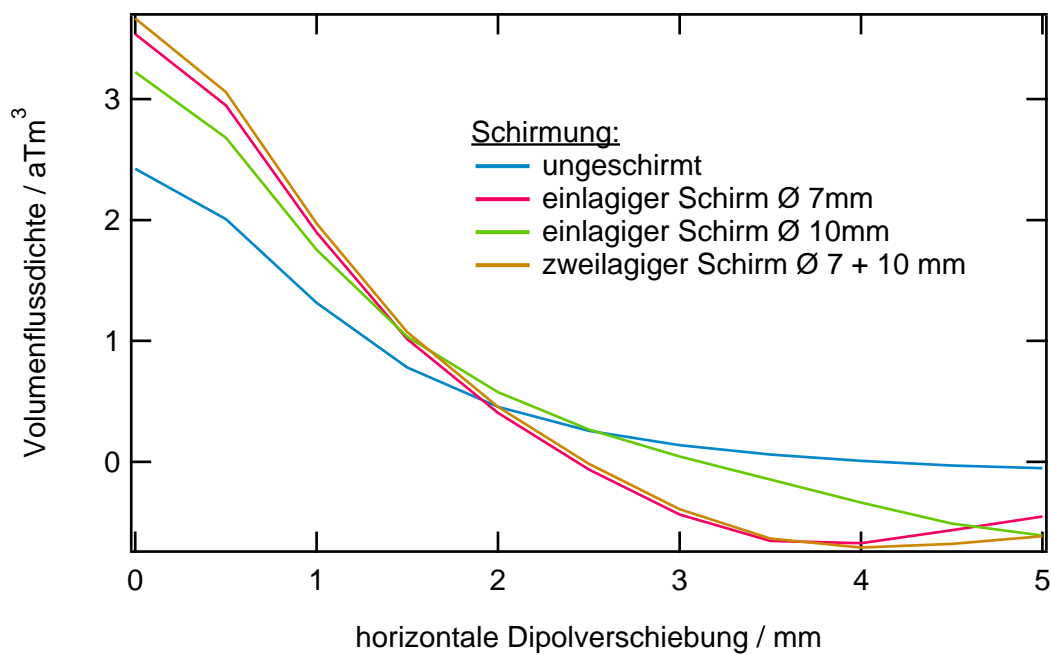


Abbildung 2.9: Simulierter Flussdichteverlauf für geschirmte und ungeschirmte Sensoren in Abhängigkeit der horizontalen Dipolverchiebung (Detektionsspulenblock I).

3,5 mm vom Zentrum entfernt führt zu besseren Resultaten als die Positionierung 5 mm vom Zentrum entfernt. Die Kombination aus beiden Positionen zeigt gegenüber der alleinigen Schirmung an der inneren Position nur minimale Veränderungen.

Homogene (Stör-)Felder koppeln vorwiegend in den Schirm ein und werden so vom Sensorkern ferngehalten. Ein geschirmter Sensor verbessert die Fähigkeit des MRX-Scanners zur Messung außerhalb aufwendig geschirmter Umgebungen. In der Simulation wurde der Einfluss der Schirmung auf das Messverhalten in homogenen Feldern untersucht. Die verwendete Flussdichte betrug 0,84 mT. Die berechnete Volumenflussdichte beträgt für einen ungeschirmten Kern im Detektionsspulenbereich $BV=124,3 \text{ pTm}^3$. Wird 3,5 mm vom Kernzentrum eine einlagige Schirmung aus dem Vitrovac-Kernmaterial hinzugefügt, so sinkt BV im Detektionsspulenbereich auf $62,1 \text{ pTm}^3$. Wird die Schirmung um eine zweite Lage, 5 mm vom Kernzentrum entfernt, ergänzt, dann erreicht BV $44,7 \text{ pTm}^3$ und wird gegenüber dem ungeschirmten Fall um 66 % reduziert. Die simulierte Reduktion der Signalstärke lässt gegenüber homogenen Feldern eine Verringerung der Sensorempfindlichkeit bzw. einen Anstieg des Sensor-Flussdichterauschens erwarten.

Kompensierte Racetrack-Sensoren

Wie Abbildung 2.1 zeigt, führen homogene Felder im Unterschied zu Dipolfeldern zu einer symmetrischen Flussdichteverteilung über der Kernlängsachse. Werden auf dem Sensorkern zwei gleiche Detektionsspulen, jeweils eine an einem Kernende, platziert und antiseriell verschaltet, dann heben sich die Signale homogener Felder auf. Dieser Ansatz, der vom Aufbau einem Gradiometer ähnelt, wird fortan als Kompensation mit geteilter Detektionsspule bezeichnet und kann - wie der Ansatz der Schirmung - im MRX-Scanner einen wichtigen Beitrag zur Messung außerhalb aufwendig geschirmter Umgebungen leisten, denn homogene Störfelder werden unterdrückt. Für Dipolfelder, deren Quelle sich an einem Kernende befindet, ergibt sich aufgrund des Flussdichteverlaufs eine Signalschwächung. Dem kann über eine Verlängerung des Kerns entgegengewirkt werden. Die Flussdichteverteilung entlang der Kernlängsachse für beide Feldarten wurde mit einer FEMM-Simulation berechnet. Der bisher diskutierte Simulationsaufbau wurde weitestgehend übernommen, die Kernlänge jedoch auf 52 mm erhöht. Das Ergebnis ist in Abbildung 2.10 dargestellt. Demnach ist die Flussdichte in dem Detektionsspulenbereich, der sich nahe der Dipolquelle befindet, deutlich höher als am anderen Kernende. Die Volumenflussdichte BV im ersten Block beträgt hier $2,49 \text{ aTm}^3$ (Dipolquelle im Abstand von $100 \text{ }\mu\text{m}$ zentrisch unter dem 52 mm langen Racetrack-Kern). Für den obersten Blockbereich ergeben sich $0,27 \text{ aTm}^3$, dies entspricht 10,7 % des ersten Bereiches und entspricht der Signalschwächung im Dipolfeld durch den Einsatz der zweiten Detektionsspule. Der Unterschied wird mit zunehmender Kernlänge größer. Neben dem Vorteil

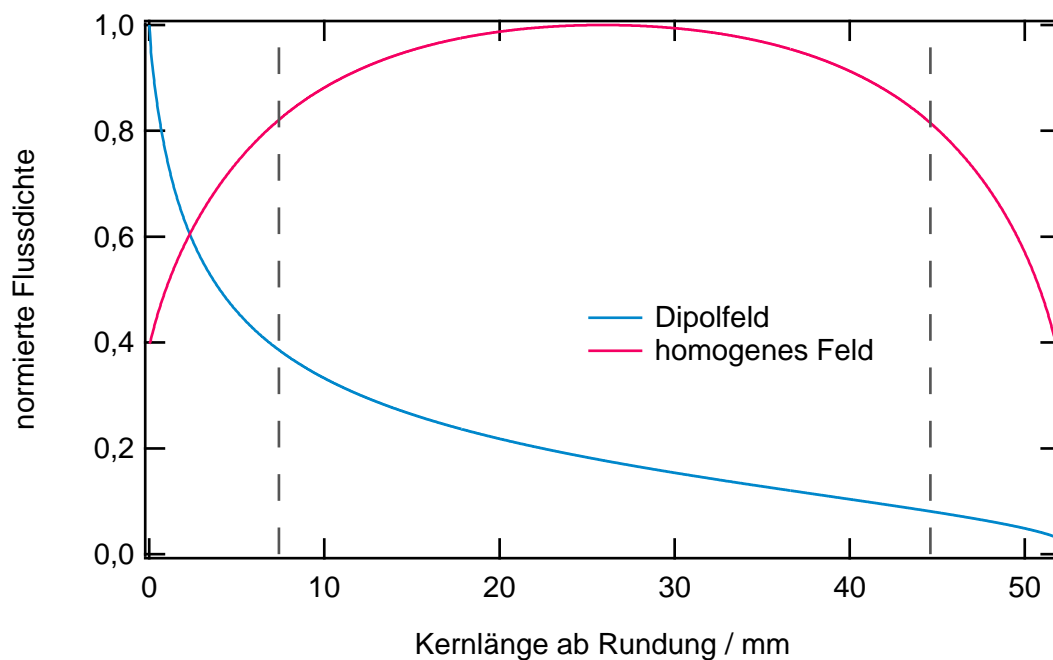


Abbildung 2.10: Flussdichteverteilung auf dem Racetrack-Kern entlang der Kernlängsachse im homogenen Feld bzw. Dipolfeld, Dipolabstand $100\ \mu\text{m}$, gestrichelt sind die Enden der Detektionsspulen eingetragen.

dieser Methode, Signale homogener Felder zu unterdrücken und damit Dipolfelder zu betonen, ergeben sich als Nachteile gegenüber der Sensorauslegung mit nur einer Detektionsspule neben dem kleineren Signal im Dipolfeld auch eine Verschlechterung der örtlichen Auflösung, denn der Signalanteil, der von der oberen Detektionsspule produziert wird, führt zu einer Verbreiterung der PSF. Weiterhin ist keine aktive Kompensation homogener Felder im Sensorkern durch ein Gegenfeld der Kompensationsspule möglich, da die Detektionsspule hierfür kein Signal liefert. Der Kern wird durch homogene Felder aufmagnetisiert, dadurch wird die Symmetrie des Anregungssignals gestört und das Rauschen erhöht. Damit die Kompensation mit der geteilten Sekundärspule vollständig funktioniert, ist neben einem homogenen Anregungsfeld auch eine über die Kernlänge konstante Permeabilität erforderlich.

2.1.3 Single-Core-Sensoren zur Messung von Dipolfeldern

Die Racetrack-Geometrie bietet gegenüber der Single-Core-Geometrie gemäß Abschnitt 1.2.2 den Vorteil der magnetischen Filterung des Anregungssignals. Der Single-Core-Sensor bietet jedoch eine geringere Querschnittsfläche und hat damit das Potential, eine höhere Ortsauflösung bei der Messung von Dipolfeldern zu erreichen. In diesem Abschnitt wird diese Kerngeometrie im Hinblick auf die orts aufgelöste Messung von Dipolfeldern untersucht.

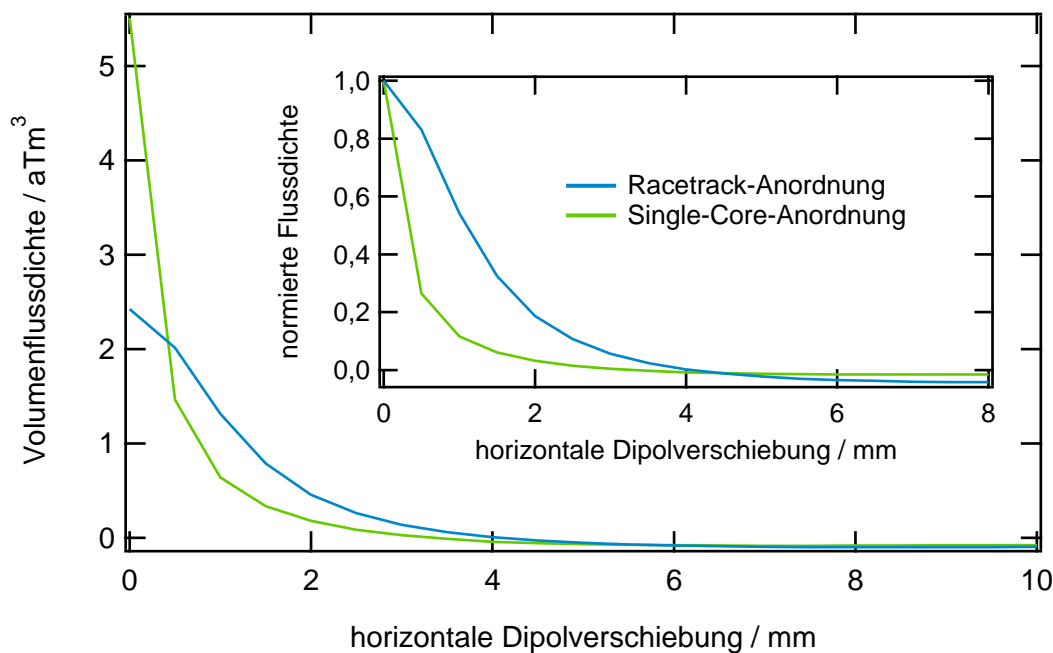


Abbildung 2.11: Vergleich des simulierten Flussdichteverlaufs im Racetrack- und Single-Core-Kern im (untersten) Detektionsspulenblock I.

Simulationsergebnisse und Diskussion Die Flussdichteverteilung im Kern wurde mit einer FEMM-Simulation überprüft. Zur Simulation wurde ein einzelner gerader Schenkel der Racetrack-Geometrie mit einer Länge von 37 mm und einer Breite von 75 μm verwendet. Die Dipolquelle wurde mittig in einem vertikalen Abstand von 100 μm unter dem Kern platziert. Die Detektionsspule, 7,4 mm lang, wurde im untersten Blockbereich direkt am Sensorfußpunkt angenommen. Die Simulationsergebnisse sind, zusammen mit dem Vergleichsergebnis des Racetrack-Kerns, in Abbildung 2.11 dargestellt. Befindet sich der Dipol an der Ausgangsposition mittig unter dem Kern, so ist die absolute Flussdichte im Single-Core mit 5,5 aTm³ um etwa 127 % größer als im Racetrack-Kern mit 2,42 aTm³. Hierfür sind zwei Gründe verantwortlich. Zum einen kann beim Single-Core, da kein Verbindungsbogen vorhanden ist, die Detektionsspule bis an den Feldeinkopplungspunkt herangeführt werden. Gemäß Abschnitt 2.1.2 ist die Flussdichte im Kern nahe des Einkopplungspunkts am größten, auf dem Verbindungsbogen des Racetracks kann jedoch keine Detektionsspule mit ausreichender Wicklungszahl angebracht werden. Zum anderen besteht der Single-Core nur aus einem einzelnen Element, der Fluss wird nicht auf zwei Kernschenkel aufgeteilt und gemittelt, so dass sich keine Streufelder ergeben. Die Single-Core-Kerngeometrie kann zusammengefasst gegenüber der Racetrack-Form eine höhere Feldauflösung erreichen.

Um quantitative Aussagen zur örtlichen Auflösung zu ermöglichen, sind in Abbildung 2.11 die auf das Maximum normierten Kurven dargestellt. Im Vergleich zur Racetrack-Form ist die Punktspreizfunktion des Single-Cores deutlich schmaler. Bei einer Verschiebung des Dipols

um 1 mm beträgt das Signal im Racetrack noch 54,2 % des Maximums, während es im Single-Core bereits auf 11,6 % abgesunken ist. Der Grund liegt erneut darin, dass beim Single-Core kein Verbindungsbogen zu berücksichtigen ist und der Abstand der Detektionsspule zur Dipolquelle kleiner ist. Weiterhin ist die Kernquerschnittsfläche beim Single-Core deutlich geringer.

Problematiken eines Single-Core-Fluxgates Die Single-Core-Kerngeometrie weist gegenüber der Racetrack-Kerngeometrie zwei entscheidende Nachteile auf. Da keine in gegensätzlicher Richtung magnetisierten Kernschenkel vorhanden sind, kann im Single-Core-Aufbau keine magnetische Filterung des Anregungssignals erreicht werden. Das Fluxgate arbeitet hingegen wie ein Transformator; das von den Primärspulen erzeugte Anregungssignal koppelt in die Sekundärspule ein und wird entsprechend des Wicklungsverhältnisses der Primär- zur Sekundärspule verstärkt. Zum Auslesen des im Vergleich wesentlich kleineren (Nutz-)Detektionssignals sind aufwendige Filterschaltungen nötig. Ein weiterer Unterschied zum Racetrack-Kern besteht darin, dass im Single-Core der Anregungsfluss nicht in einem geschlossenen Ring geführt wird. Folglich ist der Entmagnetisierungsfaktor bei der Aufmagnetisierung entsprechend zu berücksichtigen [87]. Der Strombedarf zur Aufmagnetisierung des Single-Cores bis in die Sättigung ist deutlich größer als der des Racetrack-Kerns. Diese Unzulänglichkeit lässt sich durch den Einsatz einer mehrlagigen Primärspule mit größerer Wicklungszahl reduzieren.

Magnetische Filterung durch das Prinzip der Kompensation mit geteilter Sekundärspule Für die magnetische Filterung des Anregungssignals kann das bereits in Abschnitt 2.1.2 diskutierte Konzept der Kompensation verwendet werden, bei dem zwei gegensinnig verschaltete, gleich aufgebaute Detektionsspulen jeweils an den Kernenden platziert sind. Die Flussverteilung des Anregungsfelds auf dem Sensorkern ist symmetrisch zum Mittelpunkt, wenn die Primärspule homogen gewickelt ist. Die Flussdichte in beiden Detektionsspulen ist gleich. Durch die anti-serielle Verschaltung hebt sich das Anregungssignal in Summe auf. Die übrigen Eigenschaften dieses Verfahrens gelten auch für die Single-Core-Geometrie.

2.1.4 Aufbau, Auslese und Inbetriebnahme der in dieser Arbeit verwendeten Sensoren

Mechanischer Aufbau der Sensoren In diesem Abschnitt werden der mechanische Aufbau und das Fertigungsverfahren der in dieser Arbeit verwendeten Sensoren am Beispiel des Referenzsensors, Fluxgate FG A1, der zur Messung homogener Felder optimiert ist, diskutiert. Alle Sensoren verwenden dasselbe Fertigungsverfahren, das auf die jeweiligen geometrischen



Tabelle 2.1: Mechanische Daten des Wickelkörpers.

| | |
|---------------|--------|
| Länge | 37 mm |
| Durchmesser | 6,8 mm |
| Einstichlänge | 20 mm |
| Einstichtiefe | 0,9 mm |
| Material | PVC |

Abbildung 2.12: Wickelkörper der Sensoren.

Änderungen angepasst wurde. Das Fertigungsverfahren basiert auf den Sensoren von Piel et al. [68] und wurde in dieser Arbeit im Hinblick auf eine höhere mechanische Präzision modifiziert. Grundlegende Änderung ist die Verwendung eines Wickelkörpers aus PVC als Stützwerk, der den Kern, die Primärspulen und die Sekundärspule aufnimmt. Durch die mechanische Fixierung dieser Komponenten wird ein reproduzierbarer Sensoraufbau erreicht. Der Wickelkörper weist einen zentralen Einstich zur Aufnahme der Sekundärspule auf. Abbildung 2.12 zeigt den leeren und den mit der Sekundärspule bestückten Wickelkörper, die mechanischen Daten werden in Tabelle 2.1 aufgeführt. Die Sekundärspule wird mehrlagig direkt auf den Wickelkörper gewickelt. Das übrige Fertigungsverfahren wurde von Piel et al. übernommen. Die Primärspulen werden auf einem Teflonschlauch ($\varnothing_{\text{innen}}=0,9$ mm, $\varnothing_{\text{außen}}=1,2$ mm) gewickelt und bündig in die Bohrungen des Wickelkörpers eingeführt. Die einlagigen Primärspulen werden zur Senkung der Induktivität mit zwei parallel verschalteten Drähten gewickelt. Die magnetische Filterung des Anregungssignals erfordert zwei identische Primärspulen. Piel et al. konnten in [68] die durch die magnetische Filterung erreichte Unterdrückung des Anregungssignals auf etwa 30 dB quantifizieren und führen dies auf eine Ungleichheit der Primärspulen von einigen Prozent zurück. Um die Abweichung der Spulen zu reduzieren, bietet sich in der vorliegenden Arbeit neben der Zählung der Wicklungszahlen auch eine elektrische Vermessung mit anschließender Selektion an. Der Fluxgate-Kern besteht aus dem Bandmaterial Vitrovac 6025Z (Hersteller Vacuumschmelze GmbH [86], Breite 0,75 mm, Dicke 25 μm). Die geringe Dicke wirkt sich gemäß [66] bei der periodischen Ummagnetisierung im Fluxgate positiv aus. In einem dickeren (hochleitfähigen) Material verhindern Wirbelströme die vollständige Durchdringung des Kernmaterials und begrenzen somit die Anregungsfrequenz. Für das Vitrovac-Material sind hingegen Anregungsfrequenzen von mehr als 20 kHz möglich. Das Vitrovac-Band wird mit drei Lagen durch die Teflonschläuche der Primärspulen im Wickelkörper zu einem Racetrack gewickelt. Die Kernhöhe entspricht der Wickelkörperlänge zuzüglich der Verbindungsbögen. Anfang und Ende des Bandes befinden sich an der Seite des Wickelkörpers, die der Messposition abgewendet ist. Da die

Tabelle 2.2: Daten der Spulen des Referenzfluxgates FG A1.

| | Länge | Wicklungen | | Lagenanzahl | $\varnothing_{\text{innen}}$ | $\varnothing_{\text{Draht}}$ |
|--------------------|-------|------------|-----------|-------------|------------------------------|------------------------------|
| | | Anzahl | Dichte | | | |
| Primärspule, je | 37 mm | 174 | 4,7 1/mm | 1 | 1,2 mm | 0,09 mm |
| Sekundärspule | 20 mm | 1108 | 9,16 1/mm | 6 | 5,0 mm | 0,09 mm |
| Kompensationsspule | 40 mm | 366 | 9,15 1/mm | 1 | 7,0 mm | 0,09 mm |

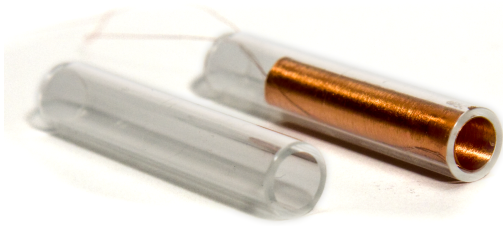


Abbildung 2.13: Darstellung des Acrylglasrohres mit eingesetzter Kompensationsspule. Es dient als äußere Hülle für den fertigen Sensor.

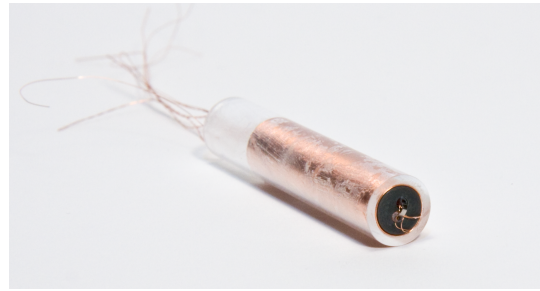


Abbildung 2.14: Zusammengesetzter Sensor vor der elektrischen Kontaktierung.

Amplitude eines Dipolfelds im Nahfeldbereich bei zunehmendem Abstand mit einer $1/r$ -Abhängigkeit abklingt, wurde die Geometrie des Sensors in dieser Arbeit modifiziert: Die Feldeinkopplung in den Sensorkern wird durch einen möglichst geringen Probenabstand maximiert, daher wurde der Wickelkörper so verschoben, dass der untere Kernbogen etwa 1 mm aus der Kompensationsspule herausgeführt wird. Das Kernende stellt nun den tiefsten Punkt des Sensors dar und kann in Kontakt mit der Probenoberfläche gebracht werden. Der Kern befindet sich im Normalfall zentrisch in der Kompensationsspule [68], um eine vollständige Kompensation zu erreichen (vgl. Abschnitt 1.2.2). Da die Amplitude des Kompensationsfelds zu den Randbereichen der Spule abnimmt, wird die Kompensationsspule länger als der Kern ausgelegt. Wird der Kern aus der Spule herausgeführt, so ist keine homogene Feldkompensation mehr möglich und das Grundrauschen erhöht sich. Gegenüber der zentrischen Anordnung mit $4 \text{ pT}/\sqrt{\text{Hz}}$ (weiße Rauschleistungsdichte) werden mit dieser Modifikation durchschnittlich $6 \text{ pT}/\sqrt{\text{Hz}}$ erreicht. Die einlagige Kompensationsspule ist als Luftspule ausgeführt. Sie wird an einem Ende bündig in ein Acrylglasrohr (Länge 53 mm, $\varnothing_{\text{innen}}=7,2 \text{ mm}$, $\varnothing_{\text{außen}}=10 \text{ mm}$) eingeführt (vgl. Abbildung 2.13), das als Sensorgehäuse dient. Die Wicklungszahlen und geometrischen Maße aller Spulen wurden von Piel et al. übernommen und sind in Tabelle 2.2 zusammengestellt. Der Wickelkörper wird bündig mit dem Acrylglasrohr so vereinigt, dass die Anschlussdrähte von der Messstelle weg zeigen. Das untere Ende des

Tabelle 2.3: Elektrische Daten der Spulen des Referenzfluxgates FG A1. (Die Induktivität wurde bei folgenden Frequenzen bestimmt: Kompensations- & Sekundärspule: 32 kHz, Primärspule: 16 kHz).

| | Induktivität | Gleichstrom- widerstand |
|------------------------|-------------------|----------------------------|
| Primärspulen, zusammen | 226 μH | 3,7 Ω |
| Sekundärspule | 17,1 mH | 54 Ω |
| Kompensationsspule | 1,01 mH | 22,6 Ω |

Racetrack-Kerns ragt nun über das Acrylglasrohr heraus (vgl. Abbildung 2.14). Für einen mechanischen Schutz wird mit einer Vergussform eine linsenförmige Kuppel aufgebracht, die auch vor einer Positionierung gegen eine scharfe Kante schützt. Um die Dipolfeldeinkopplung zu maximieren, kann die Kuppel anschließend so abgeschliffen werden, dass die Kernspitze an den Seitenflächen mechanisch geschützt und stabilisiert wird. Die elektrische Kontaktierung erfolgt über eine Lötverbindung an ein Cat-6e bzw. Cat-7 Netzwerkkabel aus der Computertechnik. Jede Spule wird an ein einzeln geschirmtes Adernpaar angeschlossen, der Gesamtschirm wird am Stecker aufgelegt. Eine Zugentlastung wird durch das Auffüllen der Hohlräume im Sensorgehäuse mit Elektrovergussmasse hergestellt.

Gemäß dieser Beschreibung wurde für diese Arbeit das Referenzfluxgate FG A1 hergestellt. Die elektrischen Daten (Induktivität und Gleichstromwiderstand) der verwendeten Spulen sind in Tabelle 2.3 angegeben. Die Wicklungszahl der vollständig belegten sechslagigen Sekundärspule ergibt sich zu 1108, im Gegensatz zu den einlagigen Spulen lässt sich eine mehrlagige Spule manuell nur mit einer Unsicherheit einiger Wicklungen reproduzieren, die im Hinblick auf die hohe Gesamtzahl jedoch vernachlässigt werden kann.

Ansteuer- und Ausleseelektronik Für den Betrieb der Sensoren wird eine Elektronikschaltung verwendet, die von Piel et. al. [68] am Institut für Elektrische Messtechnik und Grundlagen der Elektrotechnik entwickelt wurde. Sie vereint die Funktionen zur Ansteuerung (Primärseite) und zur Auslese (Sekundärseite). Ein Blockdiagramm mit den einzelnen Komponenten ist in Abbildung 2.15 dargestellt.

Die Primärseite steuert über die Primärspule die periodische Aufmagnetisierung des Kerns bis in die Sättigung. Ein Quarzoszillator erzeugt ein TTL-Rechtecksignal, das von Logik-Flipflops auf die Primärfrequenz von 16 kHz geteilt wird. Die mehrfache Teilung des Quarzoszillatorsignals ermöglicht eine hohe Punktsymmetrie des Anregungssignals [66]. Eine einstellbare Verstärkerstufe dient als Spulentreiber. Das Signal der Detektionsspule passiert auf der Sekundärseite zunächst einen als Bandpass arbeitenden Parallelschwingkreis. Er ist auf

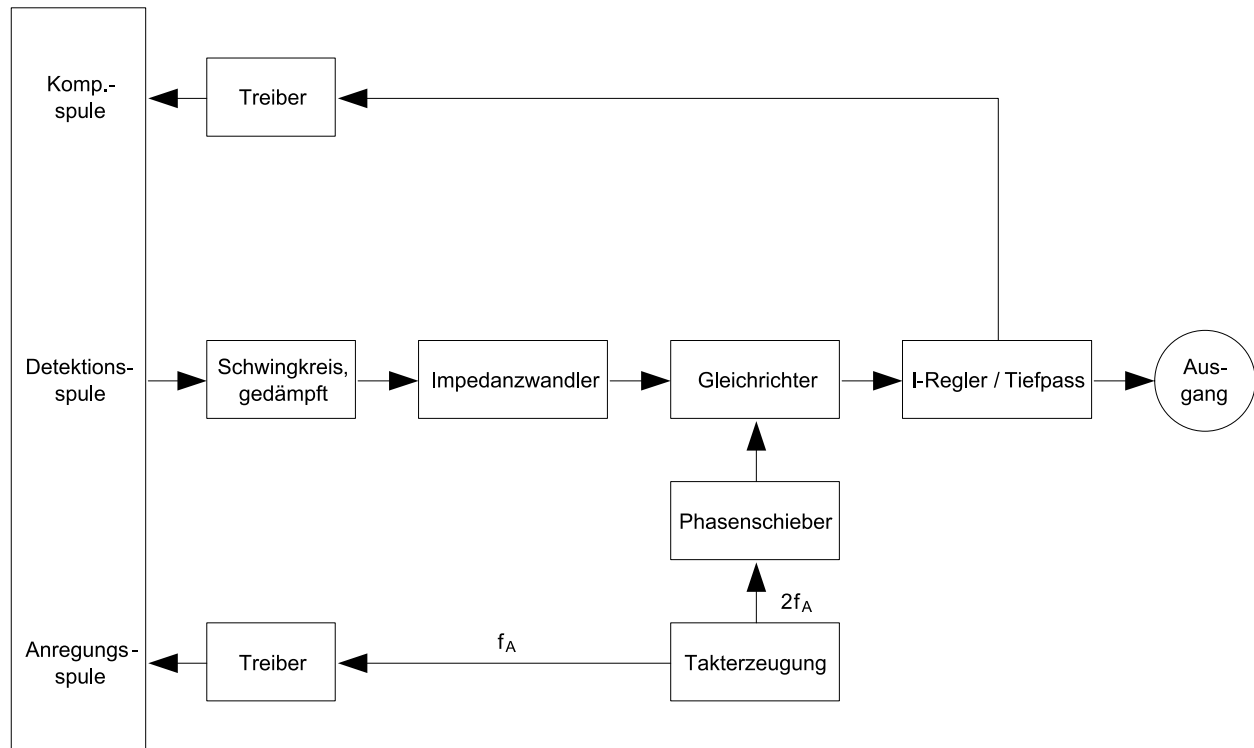


Abbildung 2.15: Blockschaltbild der Ansteuer- und Ausleseelektronik.

die zweite Harmonische abgestimmt und unterdrückt Störsignale, vor allem Reste der Anregungsfrequenz und der dritten Harmonischen. Die Bandbreite des Sensorsystems kann über die Güte des Schwingkreises eingestellt werden. Das Messsignal liegt amplitudenmoduliert um die zweite Harmonische als Trägerfrequenz vor. Nach einem Impedanzwandler wird das Signal zur Demodulation auf einen phasenempfindlichen Gleichrichter gegeben. Die Referenzfrequenz, die doppelte Anregungsfrequenz, wird ebenfalls von der Primärseite bereitgestellt und ist über einen Phasenschieber einstellbar. Das demodulierte Signal wird an einem Integrator tiefpassgefiltert. Dieser Baustein arbeitet als I-Regler und speist den Treiber für die Kompensationsspule. Das zur Treiberansteuerung vom Integrator erzeugte Spannungssignal ist das Ausgangssignal der Elektronik. Die Empfindlichkeit des Fluxgates (geschlossene Regelschleife) ergibt sich aus dem Verhältnis von Integratorspannung zum erzeugten Magnetfeld der Kompensationsspule und ist über deren K-Faktor sowie den Rückkoppelwiderstand zwischen Integrator und Kompensationsspulentreiber einstellbar. Die Sensorelektronik wird von einer Gleichspannungs-Akkuversorgung gespeist.

Inbetriebnahme und Abgleich Zur Inbetriebnahme der Sensoren wird die Amplitude des Primärstroms so eingestellt, dass sich ein gleichmäßiger, symmetrischer Verlauf mit steilen Flanken ergibt (vgl. Beispieldarstellung in Abbildung 2.16). Der Kern wird somit tief in die Sättigung getrieben [66]. Der Primärstrom wird mit einer Strommesszange überwacht und

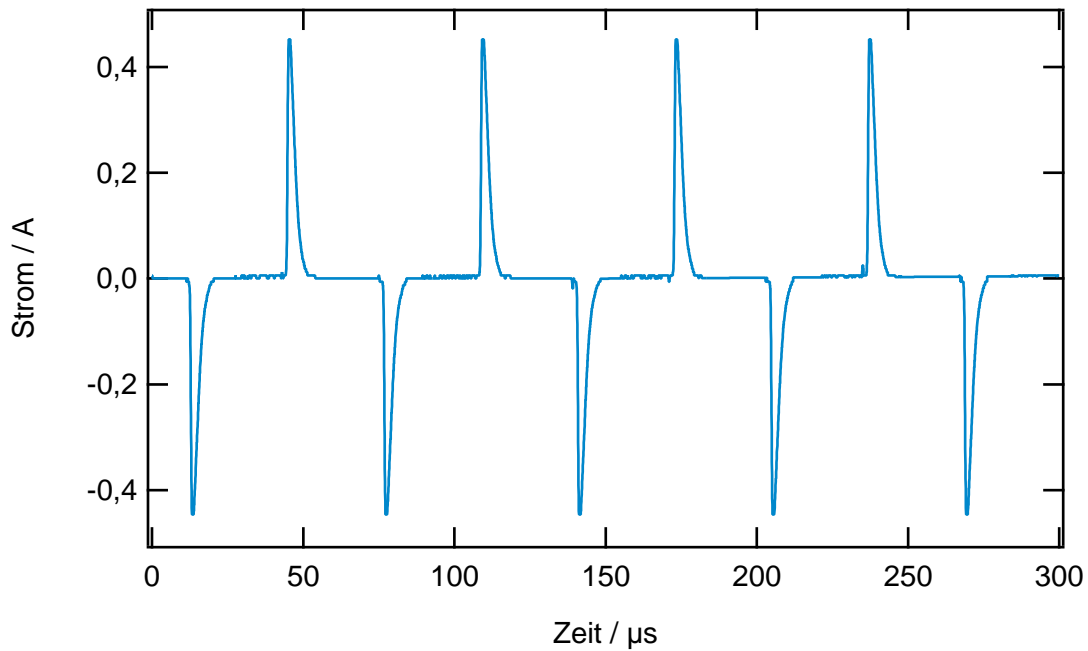


Abbildung 2.16: Beispieldarstellung des Primärstromverlaufes.

ist auf $\approx 800 \text{ mA}_{\text{pp}}$ für eine Kernlänge von 37 mm eingestellt. Durch Anpassung des Parallelkondensators wird die Resonanzfrequenz des Parallelschwingkreises auf der Sekundärseite auf die zweite Harmonische eingestellt. Über dessen Dämpfungswiderstand (und die Integratorzeitkonstante) wird die Bandbreite des Sensors eingestellt. Um die Vergleichbarkeit der Sensoren untereinander zu sichern, wurde bei allen Sensoren die Bandbreite auf 3 kHz festgelegt, die zur MRX-Messung genügt [53]. Die Phasenlage des Gleichrichters wird auf ein maximales Sensorausgangssignal justiert. Die Empfindlichkeit des Sensors (geschlossene Regelschleife) wird über den Rückkoppelwiderstand auf etwa 110 kV/T ausgelegt (Ausnahme FG C: 200 kV/T). Bei den Sensoren mit Schirmung bzw. Kompensation mit geteilter Sekundärspule wurde die Größe des Rückkoppelwiderstands beibehalten (1,3 k Ω), um den Einfluss der Feldunterdrückung zu quantifizieren.

Daten der hergestellten Fluxgates Zur experimentellen Verifikation der Simulationsergebnisse wurden mehrere Fluxgate-Sensoren hergestellt. Das Wicklungs-zu Länge-Verhältnis der Primär- und Kompensationsspulen gemäß Tabelle 2.2 ist auf die jeweilige Kernlänge übertragen. Um die Unterschiede in den Wicklungszahlen bei der Verkürzung der Detektionsspule zu reduzieren, wurde bei den Sensoren mit einer Sekundärspulenlänge $< 20 \text{ mm}$ die Spule mit acht Lagen und einer Drahtstärke von 0,06 mm erstellt (Drahtstärke ausgenommen FG BIs und FG D (0,09 mm) sowie FG S1 und FG S2 (0,05 mm)). Alle in dieser Arbeit verwendeten Fluxgates mit den jeweiligen Kernlängen und Anordnungen der Sekundärspulen zeigt Tabelle 2.4.

Tabelle 2.4: Mechanische Daten der verwendeten Sensoren.

| Fluxgate | Kernlänge / mm ¹ | Detektionsspule | | |
|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------|-----------|---------------|
| | | Länge / mm | Position | Wicklungszahl |
| A1a ² / A1b ³ | 37 | 20 | zentriert | 1108 |
| A2a ² / A2b ³ | 37 | 20 | unten | 1128 |
| BIs ⁴ | 37 | 7,4 | I | 514 |
| BI | 37 | 7,4 | I | 755 |
| BII | 37 | 7,4 | II | 701 |
| BIII | 37 | 7,4 | III | 727 |
| BIV | 37 | 7,4 | IV | 728 |
| BV | 37 | 7,4 | V | 511 |
| C | 8,4 | 7,4 | I | 727 |
| D | 15,8 | 14,8 | I+II | 963 |
| S1 ⁵ | 37 | 7,4 | I | 715 |
| S2 ⁵ | 37 | 7,4 | I | 1019 |
| KR ⁶ | 52 | 2x7,4 | I+VII | 2x713 |
| KS ^{5,6,7} | 52 | 2x7,4 | I+VII | 2x715 |

¹ ohne Bögen² mit Kuppel aus Epoxidharz am Sensorfußpunkt³ ohne Kuppel aus Epoxidharz am Sensorfußpunkt⁴ BI ist Teil eines Mehrspulen-Sensors, BIs ist ein eigenständiger Sensor⁵ geschirmter Sensor⁶ kompensierter Sensor (Methode der geteilten Sekundärspule)⁷ Single-Core-Sensor

Referenzsensor FG A1 Als Referenzsensor dient FG A1 mit einer zentrischen, 20 mm langen Detektionsspule und einem 37 mm langen Racetrack-Kern.

Klassische Racetrack-Sensoren zur Messung von Dipolfeldern FG A2 bis FG D In FG A2 ist die 20 mm lange Detektionsspule an den Sensorfußpunkt verschoben. Von diesem Fluxgate werden ein deutlich höheres Messsignal und eine verbesserte örtliche Auflösung erwartet. Beim Herstellungsprozess wurden diese beiden Fluxgates mit einer Kuppel versehen, die das freiliegende Kernende schützt, jedoch den Probenabstand vergrößert. Um den Einfluss dieser Abstandserhöhung zu untersuchen, wurde die Kuppel zunächst beibehalten (FG Axa) und dann zur erneuten Messung abgeschliffen (FG Axb). Gegenüber FG A2 ist die Detektionsspule in FG BIs auf Blockbereich I verkleinert (Länge 7,4 mm). Eine gegenüber FG A2 deutlich schmalere PSF wird erwartet. Zur Überprüfung der Feldstärkeabhängigkeit gemäß Abbildung 2.3 ist FG B als Sonderfluxgate mit mehreren unabhängigen übereinander lie-

genden Detektionsspulen ausgestattet, die entsprechend der Blockeinteilung ausgelegt sind (Länge jeweils 7,4 mm). Je nach ausgewählter Detektionsspule wird der Sensor als FG BI bis FG BV bezeichnet. Insbesondere ist FG BI als Teil des Multispulensensors vom eigenständigen FG BIs zu unterscheiden. Der Einfluss der Kernlänge wurde mit FG D und FG C überprüft.

Geschirmte Racetrack-Sensoren FG S1 und FG S2 Zur Überprüfung der Schirmung dienen die geschirmten Fluxgates mit Racetrack-Kern FG S1 und FG S2. Der Aufbau wurde vom Sensor FG BIs übernommen. Die geschirmten Sensoren unterscheiden sich in den Wicklungszahlen der Detektionsspule. Die Wicklungszahl beträgt 715 in dem Sensor FG S1 bzw. 1019 in dem Sensor FG S2. Die innere Lage der Schirmung, mit einem Durchmesser von 7 mm, besteht aus einzelnen 40 mm langen Streifen des Vitrovac-Kernmaterials (Breite 0,75 mm, Dicke 25 μm), die kantenbündig in Längsrichtung auf die Außenfläche der Kompensationsspule aufgeklebt wurden. Dieser Schirm befindet sich direkt an der Innenfläche des Acrylglasrohres und ist damit fest mit dem Sensor verbunden. Die zweite Lage der Schirmung kann zusätzlich zur ersten Lage an der Außenfläche des Acrylglasrohres angebracht werden (\varnothing 10 mm) und wird nicht permanent an dem Sensor fixiert. Die Inbetriebnahme der Sensoren erfolgte wie im Abschnitt 2.1.4 beschrieben.

Kompensierter Racetrack-Sensor FG KR Zur Überprüfung der Kompensationstechnik mit geteilter Sekundärspule wurde das Racetrack-Fluxgate FG KR mit einer Wickelkörperlänge von 52 mm und einer antiseriell verschalteten doppelten Detektionsspule mit jeweils 713 Wicklungen und einer Gesamtlänge von 14,8 mm hergestellt. Die übrigen Parameter wurden von den optimierten Dipol-Sensoren übernommen. Auf eine Schirmung wurde in diesem Fluxgate verzichtet.

Kompensierter, geschirmter Single-Core-Sensor FG KS Zur Überprüfung der simulierten Eigenschaften eines Single-Core-Fluxgates wurde der Sensor FG KS mit einer Wickelkörperlänge von 52 mm gefertigt. Mit der Methode der Kompensation mit geteilter Sekundärspule wurde die magnetische Filterung realisiert, die Sekundärspulen (Länge je 7,4 mm, Wicklungszahl je 715, 8 Lagen, Innendurchmesser 3 mm) wurden an den Wickelkörperenden platziert und antiseriell verschaltet. Der Kern besteht aus drei aufeinander gelegten Streifen aus Vitrovac 6025Z. Zur Feldeinkopplung im MRX-Scanner ist es unvermeidbar, den Kern auf beiden Seiten des Wickelkörpers um 0,5 mm herauszuführen. Zur Steigerung von Orts- und Feldauflösung wurde der Sensor mit einer einlagigen Schirmung gemäß Abschnitt 2.1.4 versehen. Der Innendurchmesser der Kompensationsspule beträgt 6 mm. Um den Kern des Sensors auch mit moderatem Strombedarf ausreichend magnetisieren zu können, wurde die Primärspule dop-

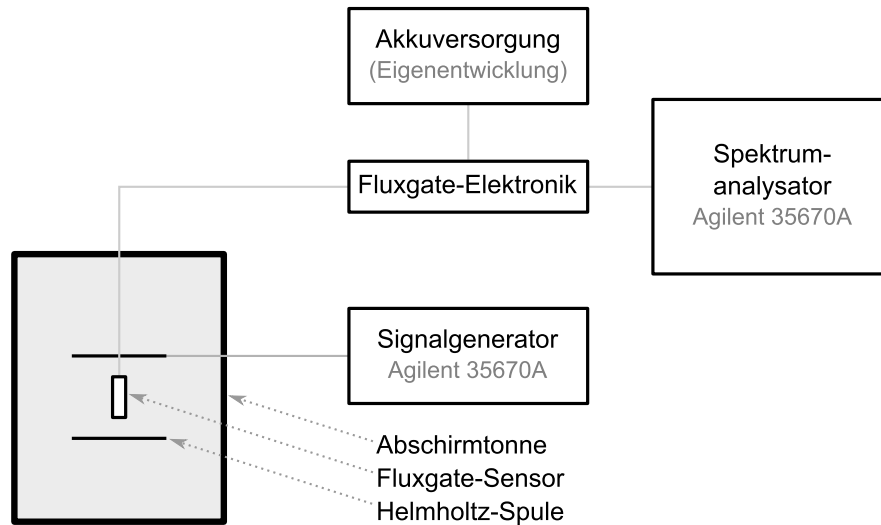


Abbildung 2.17: Messaufbau zur Charakterisierung der Sensoren im homogenen Feld.

pellagig gewickelt. Das Fertigungsprinzip, insbesondere das Wicklungs-zu-Länge-Verhältnis der Kompensations- und Primärspule, wurde im Übrigen aus Abschnitt 2.1.4 übernommen.

2.2 Messergebnisse im homogenen Feld

2.2.1 Messaufbau

Der Messaufbau zur Charakterisierung in homogenen Feldern ist in Abbildung 2.17 skizziert. Das Fluxgate wurde im Zentrum einer Helmholtz-Spule (K-Faktor 107 nT/V) in einer Abschirmtonne (Schirmung über drei Lagen Mu-Metall und einen Aluminiumzylinder) betrieben. Über ein sinusförmiges Kalibrierfeld (Amplitude 36 nT_{pp}, Frequenz 1 kHz) wurde die Empfindlichkeit des Fluxgates (geschlossene Regelschleife) im homogenen Feld bestimmt. Zur Erzeugung des Kalibrierfelds und der Auswertung des Sensorausgangssignals wurde der Spektrumanalysator Agilent 35670A verwendet. Die Rauschspektren des Sensors wurden mit Hanning-Fensterung in zwei verschiedenen Frequenzbereichen aufgenommen (Endfrequenzen 50 Hz bzw. 1,6 kHz), das weiße Rauschen wurde bei $f=1$ kHz bestimmt. Über die Sensorempfindlichkeit wurde das gemessene Spannungsrauschen in das Flussdichterauschen umgerechnet. Mit dem Spektrumanalysator und der Helmholtz-Spule wurde (unter Berücksichtigung ihrer Frequenzabhängigkeit) der Frequenzgang des Sensors gemessen. Die Charakterisierung im homogenen Feld wurde an der Ausgangsspannung der Sensorelektronik mit geschlossener Regelschleife vorgenommen.

Tabelle 2.5: Vergleich der spektralen Rauschleistungsdichte aller gemessenen Sensoren im homogenen Feld.

| Sensor | Empfindlichkeit / kV/T geschl. Regelschleife | Rauschleistungsdichte / $\text{pT}/\sqrt{\text{Hz}}$ | | |
|--------------|---|--|-------|--------|
| | | 1 kHz | 10 Hz | 1 Hz |
| FG A1 | 104 | 6,3 | 21,1 | 51,8 |
| FG A2 | 114 | 5,3 | 26,2 | 47,8 |
| FG BIs | 110 | 13,7 | 33,4 | 89,8 |
| FG C | 200 | 63,0 | 123 | 284 |
| FG D | 119 | 60,0 | 90,0 | 174 |
| S1 | 23 | 31,0 | 90,4 | 190 |
| S2 | 29 | 26,5 | 57,8 | 146 |
| S2 zweilagig | 21 | 35,0 | 79,1 | 232 |
| FG KR | 130 | 100 | 292 | 849 |
| KS | 2,8 | 6400 | 36400 | 100000 |

2.2.2 Racetrack-Sensoren

Die Messergebnisse aller Fluxgates im homogenen Feld sind in Tabelle 2.5 zusammengefasst.

Klassische Racetrack-Sensoren Am Beispiel des Referenzsensors FG A1 sind in den Abbildungen 2.18 und 2.19 die gemessenen Rauschspektren und der Frequenzgang dargestellt. Die gemäß Tabelle 2.5 gemessenen Rauschwerte dieses Sensors sind, wie in Abschnitt 2.1.4 bereits diskutiert, durch die leichte Asymmetrie im Aufbau, geringfügig größer als die eines völlig symmetrisch aufgebauten Sensors. Bedingt durch die Asymmetrie im Sensoraufbau (Detektionsspule befindet sich am Ende der Kompensationsspule) produzieren die auf Dipolfelder optimierten Sensoren ein höheres Rauschen als das auf homogene Felder optimierte Referenzfluxgate FG A1. Dies erklärt sich dadurch, dass die Kompensationsspule eine zum Sensorkern vergleichbare Länge aufweist und die Feldamplitude entlang der Spulenachse zu den Randbereichen abnimmt. Eine vollständige homogene Kompensation des Kerns ist damit nicht möglich. Gegenüber FG A1 weist FG BIs mit identischer Kernlänge ein etwa doppelt so hohes Rauschen auf. Das Rauschen der Fluxgates mit kürzerer Kernlänge und damit kürzerer Kompensationsspule ist deutlich höher. Die Rauschwerte von FG A2 sind etwas niedriger als die des Referenzsensors und entsprechen im Unterschied zu den anderen Sensoren nicht den Erwartungen. Die Ursache dieses Verhaltens konnte im Verlauf dieser Arbeit nicht vollständig geklärt werden. Möglicherweise lassen sich die Rauschwerte auf Kontaktprobleme bei

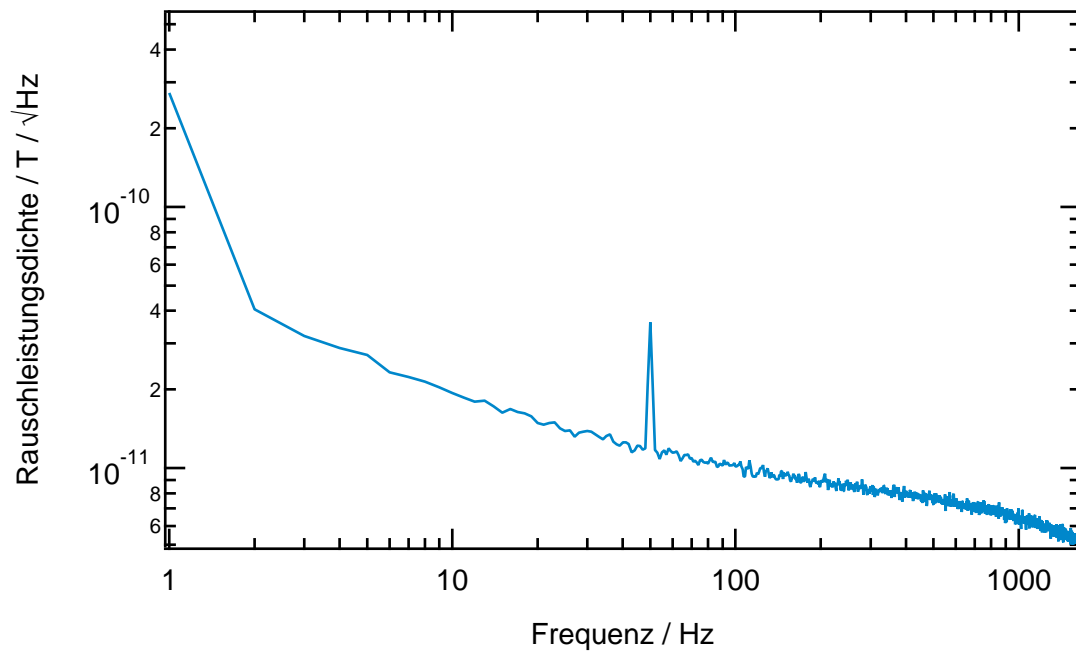
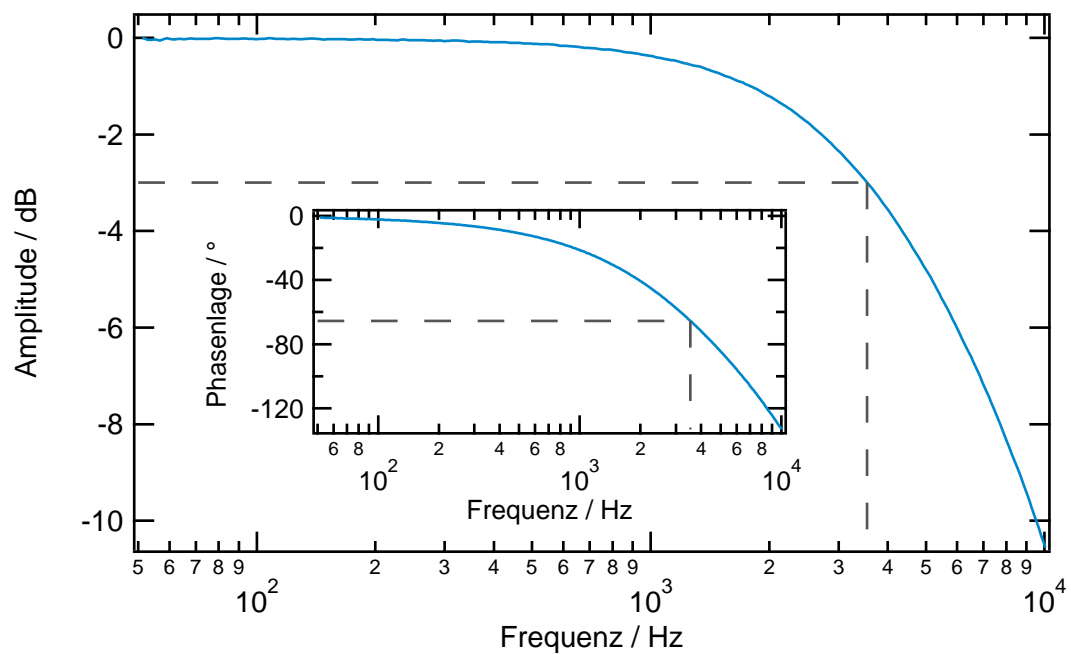


Abbildung 2.18: Spektrale Rauschleistungsdichte von FG A1.

Abbildung 2.19: Frequenzgang nach Amplituden- und Phasengang von FG A1. Die Bandbreite beträgt 3,54 kHz, der Phasenfehler ist $-65,5^\circ$ bei der Grenzfrequenz.

der Messung oder auf abweichende magnetische Materialeigenschaften des Kernmaterials zurückführen.

Geschirmte Racetrack-Sensoren Bei den geschirmten Sensoren reduziert sich die Empfindlichkeit in homogenen Feldern (geschlossene Regelschleife) durch das Anbringen einer einlagigen Schirmung um 79 % von 110 kV/T auf 23 kV/T (Sensor FG S1) bzw. um 74 % auf 29 kV/T (Sensor FG S2). Die Reduzierung der Empfindlichkeit (unter Beibehaltung des gleichen Rückkoppelwiderstands sowie des Wicklungs-zu-Länge-Verhältnisses der Kompensationsspule) ist damit in der Praxis im Mittel 10 % größer als der Signlrückgang in der Simulation, was darauf zurückgeführt werden kann, dass das Simulationsmodell zweidimensional ist und keine vollständige Umschließung des Kerns von der Schirmung berücksichtigt. Das Sensorrauschen in den geschirmten Sensoren liegt zwei- bis dreimal höher als im ungeschirmten Sensor. Mit einer doppelten Schirmung wird im Sensor FG S2 die Empfindlichkeit auf 21 kV/T reduziert; das Rauschen steigt proportional an. Gegenüber der einzelnen inneren Schirmung wird die Empfindlichkeit um weitere 28 % reduziert. Dies zeigt, dass sich durch die Schirmung Signale homogener (Stör-)Felder effektiv reduzieren lassen.

Kompensierte Racetrack-Sensoren Da dieses Fluxgate keinen Schirm aufweist, ergibt sich eine Empfindlichkeit von 130 kV/T, die etwa genauso groß ist, wie bei einem nicht-kompensierten Sensor. Sie ist abhängig von dem K-Faktor und dem Rückkoppelwiderstand in der Regelschleife, und beide Parameter wurden für einen korrekten Vergleich bei allen Sensoren konstant belassen. Die Unterdrückung von Signalen homogener Felder durch die antiserielle Verschaltung der Detektionsspulen sowie die für homogene Felder nicht funktionierende aktive Feldkompensation durch die Kompensationsspule führen zu deutlich höheren Rauschwerten, die in Tabelle 2.5 angegeben sind. Die gemessenen Rauschleistungsdichten sind etwa eine Größenordnung höher als die des Sensors FG BIs und zeigen, dass durch den Aufbau Signale durch homogene Felder entsprechend reduziert werden.

2.2.3 Single-Core-Sensor

Bedingt durch die Schirmung und die Kompensation erreicht das Single-Core-Fluxgate eine Empfindlichkeit von 2,8 kV/T. Gegenüber den geschirmten Racetrack-Fluxgates ist die Empfindlichkeit um eine Größenordnung reduziert worden. Im Vergleich zu den ungeschirmten und nicht kompensierten Racetrack-Sensoren ist die Empfindlichkeit um den Faktor 40 reduziert. Dies bestätigt die wirkungsvolle Unterdrückung von Signalen homogener Felder durch den Sensoraufbau. Hierbei ist anzumerken, dass die Charakterisierung des knapp 60 mm langen Sensors in der Helmholtz-Spule der Abschirmtonne vorgenommen wurde. Der Ho-

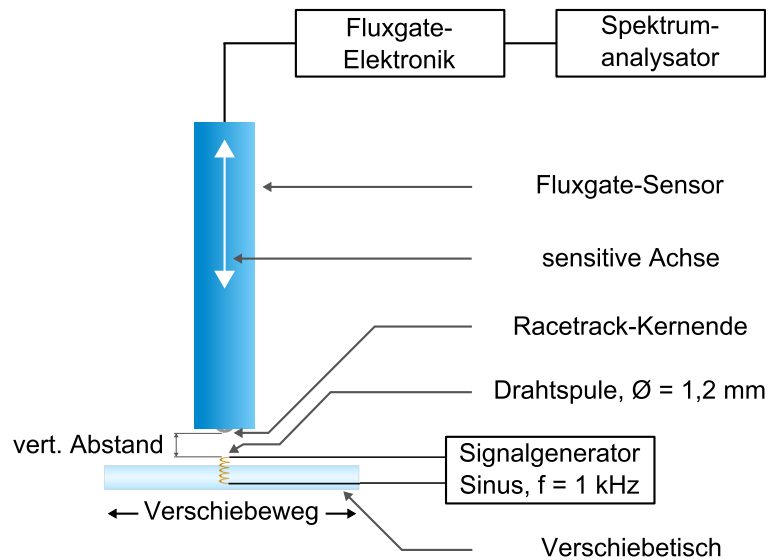


Abbildung 2.20: Messaufbau zur Charakterisierung der Sensoren im Dipolfeld.

mogenitätsbereich dieser Spule erstreckt sich nicht über die gesamte Sensorlänge. In einem idealen, homogenen Feld wird eine geringere Empfindlichkeit zu erwarten sein. Durch die geringe Empfindlichkeit sowie die nicht funktionierende aktive Feldkompensation homogener Felder durch die Kompensationsspule in der Regelschleife werden sehr hohe Werte bei der Rauschleistungsdichte erreicht (vgl. Tabelle 2.5). Die Rauschwerte liegen drei Größenordnungen über den Werten des zur Messung homogener Felder optimierten Referenzsensors.

2.3 Messergebnisse im Dipolfeld

2.3.1 Messaufbau

Der Messaufbau zur Charakterisierung der Sensoren im Dipolfeld ist in Abbildung 2.20 skizziert. Das sinusförmige Dipolfeld (Frequenz 1 kHz) zur Charakterisierung der Sensoren wurde von einer Drahtspule mit 10 Windungen und einem Innendurchmesser von 1,2 mm erzeugt (Drahtdurchmesser 0,09 mm). Als Signalquelle sowie zur Auswertung des Sensorsignals diente der Spektrumanalysator Agilent 35670A. Der Sensor ist aufrecht stehend über der Spule montiert worden und befand sich je nach Messung in direktem Kontakt zur Spulenoberfläche oder in einem Abstand von 100 μm darüber. Zur Bestimmung der örtlichen Auflösung wurde die Spule auf einem Verschiebetisch befestigt. Soweit nicht anders angegeben, wurde zur Auswertung das Ausgangssignal der Sensorelektronik mit geschlossener Regelschleife verwendet.

Ortsauflösung Die Ortsauflösung wurde über die Messung der Punktspreizfunktion der Sensoren gemessen. Um örtliche Fluktuationen des Erd- und Umgebungsfelds zu umgehen, wurde zur Messung der Sensor ortsfest belassen und die Dipolquelle in einem Raster von 0,5 mm-Schritten unter dem Sensor bewegt. Die Ausgangsspannung der Sensoren wurde bei einer Frequenz von 1 kHz bestimmt. Das Dipolmoment betrug 29 nAm^2 , der Abstand der Sensoren entsprach $100 \text{ }\mu\text{m}$. Zum Vergleich der gemessenen Ergebnisse mit den Simulationsergebnissen wurde die Simulation mit einer Dipolquelle wiederholt, die dem Durchmesser der Drahtspule entspricht (1,2 mm).

Feldauflösung Die Charakterisierung der Feldauflösung wurde über Messungen des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses und des Detektionslimits vorgenommen.

Signal-zu-Rauschverhältnis Das Signal-zu-Rauschverhältnis (SNR) wurde berechnet als Quotient aus der Signalamplitude bei einer Frequenz von 1 kHz und dem entsprechenden Rauschuntergrund. Das Dipolmoment zur Messung betrug 160 nAm^2 , die Sensoren befanden sich in direktem Kontakt mit der Spulenoberfläche. Die Position wurde mit dem Verschiebetisch auf maximale Signalhöhe eingestellt.

Detektionslimit Zur Bestimmung des Detektionslimits wurde ein Kalibrier-Dipolmoment von 490 pAm^2 erzeugt. Dieses liegt - je nach Sensortyp - um einen Faktor 5-10 über dem Rauschuntergrund. Dieser wurde bei der Frequenz 1 kHz über 300 Mittelungen mit dem Spektrumanalysator bestimmt. Ausgehend von dem Dipolmoment als Bezugswert wurde jenes Dipolmoment berechnet, das dem Rauschuntergrund entspricht und als Detektionslimit angesetzt.

2.3.2 Racetrack-Sensoren

Ortsauflösung

Klassische Racetrack-Sensoren Die Resultate für die Sensoren FG A1 und FG A2 sind in Abbildung 2.21 dargestellt. Die Ergebnisse entsprechen im Verschiebungsbereich bis 3 mm weitestgehend der Simulation, die Abweichungen betragen zwischen 2 und 3 %. Zur genaueren Quantifizierung wurden die Full-Width-Half-Maximum (FWHM)-Werte bestimmt und in Tabelle 2.6 zusammengestellt. Durch die Entfernung der Harzkuppel (ihre Höhe wurde für die Simulation zu $300 \text{ }\mu\text{m}$ angenommen) wird der FWHM-Wert des Referenzsensors FG A1a um 10 % verkleinert. Verglichen mit dem Originalzustand von FG A1 (FG A1a) ist der FWHM-Wert von FG A2b bereits 20 % kleiner. Die Messergebnisse sind etwas niedriger als

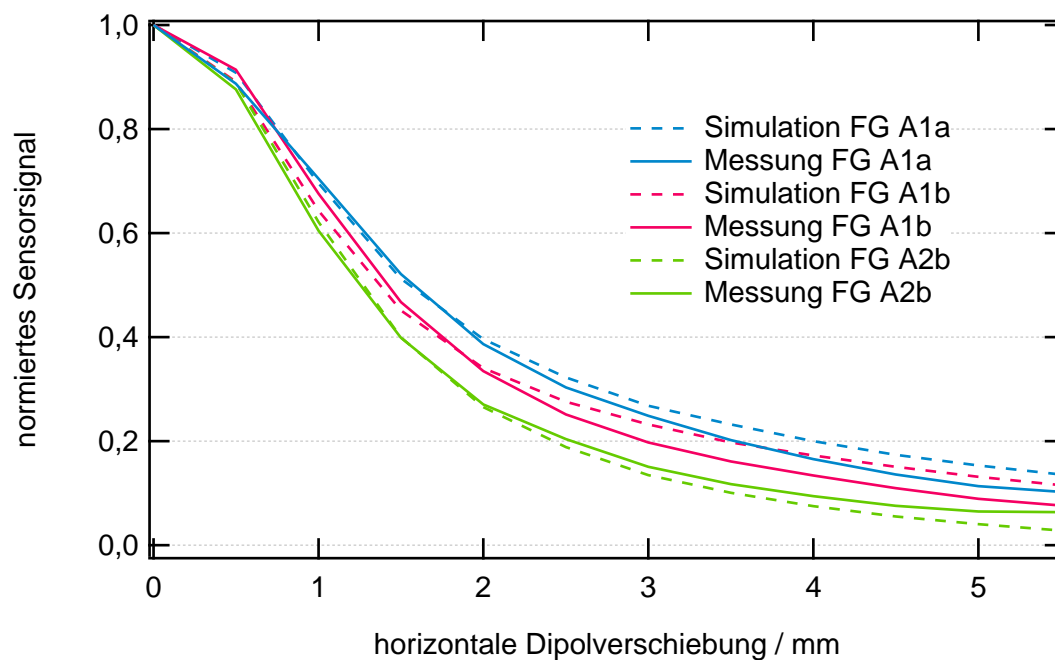


Abbildung 2.21: Vergleich der simulierten und der gemessenen Punktspreizfunktionen (Teil 1).

das Simulationsergebnis. Hierfür können Unsicherheiten bei der Einstellung des Arbeitsabstands von $100\text{ }\mu\text{m}$ oder des Durchmessers der felderzeugenden Spule verantwortlich sein. Dieser Abstand wurde gewählt, weil er ebenfalls beim MRX-Scanner verwendet wird; auf diese Weise lassen sich die Ergebnisse leicht übertragen. Die PSF der neuen Sensoren FG B und FG C verläuft wie erwartet schmäler (vgl. Abbildung 2.22). Für geringe Verschiebungen der Dipolquelle ist der Verlauf der PSF der einzelnen Sensoren ähnlich, mit zunehmendem Abstand werden die Unterschiede größer. Entsprechend der Simulation ist die PSF von Sensor BII (Detektionsspule in Block II) breiter als die von Sensor BIs (Spule in Block I). In Analogie zur Simulation ist die PSF des kleinsten Sensors FG C die schmalste. Der FWHM-Wert ist 26 % kleiner als der des Referenzsensors FG A1a. Verglichen mit Sensor C weist Sensor D, bei dem der Kern und die Detektionsspule die doppelte Länge aufweisen, einen um 4 % höheren FWHM-Wert auf (PSF nicht abgebildet). Dies entspricht dem simulierten Unterschied. Die in den Simulationen beobachtete negative Flussdichte konnte in den Messungen nicht nachvollzogen werden. Da ein Wechsignal verwendet wurde, wäre ein Phasenwechsel bzw. ein Anstieg des Betrags des Messsignals zu erwarten gewesen. Möglicherweise ist in diesem Punkt das Simulationsmodell bzw. die durch FEMM vorgenommene zweidimensionale Simulation nicht exakt.

Geschirmte Racetrack-Sensoren Für die Bestimmung der Leistung der geschirmten Fluxgates ist ein Vergleich mit einem ungeschirmten baugleichen Fluxgate sinnvoll. FG BIs besitzt eine

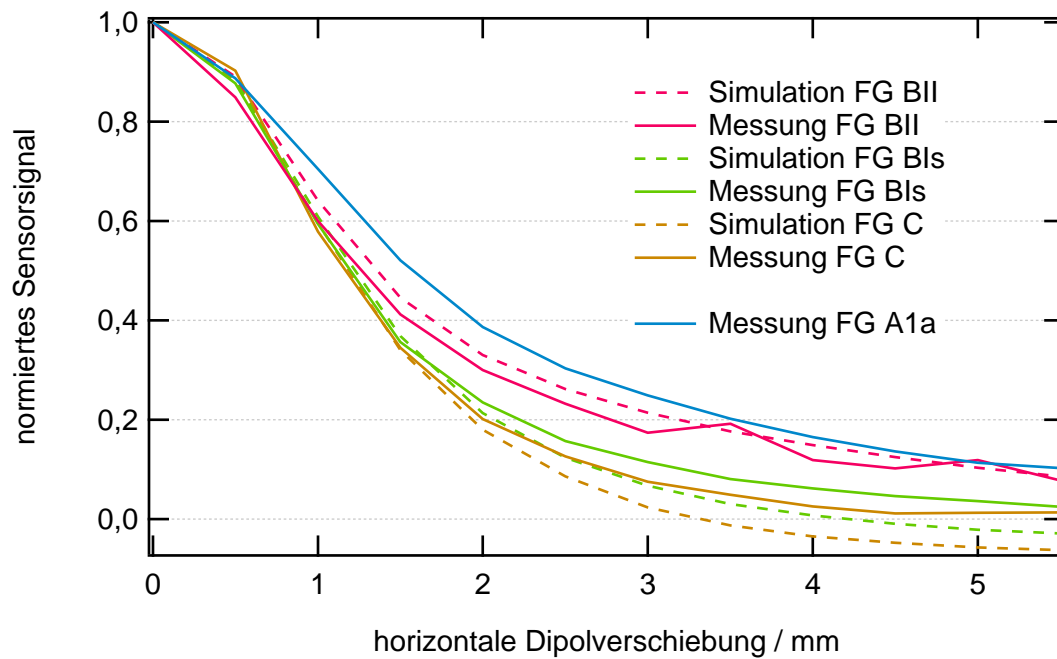


Abbildung 2.22: Vergleich der simulierten und der gemessenen Punktspreizfunktionen (Teil 2).

Tabelle 2.6: FWHM-Werte (Breite der PSF) zur Bestimmung der örtlichen Auflösung (vgl. Messaufbau in Abbildung 2.20).

| Fluxgate | FWHM-Wert / mm | |
|----------|----------------|----------|
| | simuliert | gemessen |
| A1a | 3,11 | 3,16 |
| A1b | 2,75 | 2,84 |
| A2b | 2,55 | 2,51 |
| BIs | 2,45 | 2,40 |
| C | 2,38 | 2,34 |
| D | 2,49 | 2,43 |
| BII | 2,72 | 2,53 |
| S1 | (2,35) | 1,87 |
| S2 | (2,35) | 2,09 |
| KR | - | 2,56 |
| KS | - | 1,89 |

identische Geometrie und unterscheidet sich nur durch die Wicklungszahl der Sekundärspule. Das Ergebnis des geschirmten Sensors FG S1 ist mit dem des Vergleichssensors FG BIs zusammen mit den jeweiligen Simulationsergebnissen in Abbildung 2.23 gegenübergestellt. Im Unterschied zu der bereits diskutierten guten Übereinstimmung zwischen Messung und Simulation beim Sensor FG BIs ergeben sich beim Sensor FG S1 größere Unterschiede. Die simulierte PSF des Sensors FG S1 verläuft im Verschiebungsbereich bis 1,5 mm zunächst identisch zur PSF des ungeschirmten Sensors und zeigt dann einen steileren Signlrückgang. Durch eine Richtungsumkehr der Feldlinien wird das Simulationssignal ab einer Dipolver-schiebung von 2,4 mm negativ. Die gemessene PSF von FG S1 zeigt hingegen über den ge-samten Verschiebungsbereich einen steileren Signlrückgang gegenüber der PSF von FG BIs. Bei einer Verschiebung der Dipolquelle um 3 mm beträgt die auf das Maximum normierte Signalstärke für FG S1 noch 2 %, während sie für den ungeschirmten Sensor noch 12 % beträgt. Um die Unterschiede zwischen Simulation und Messung zu klären, wurde zusätz-lich eine Simulation des geschirmten und des ungeschirmten Sensors mit dem dreidimensio-nalen Simulationsprogramm „Flux 3D“ durchgeführt. Die geometrischen Modelle sowie die Materialparameter entsprachen denen der FEMM-Simulation. Die Ergebnisse (nicht abge-bildet) zeigen eine bessere Übereinstimmung für den geschirmten Sensor, jedoch deutliche Unterschiede beim ungeschirmten Sensor. Der Grund für diese Abweichungen konnte in der vorliegenden Arbeit nicht geklärt werden, offensichtlich muss für ein quantitativ exaktes Simulationsmodell ein deutlich größerer Parameterbereich definiert werden. Verglichen mit dem Sensor FG S1 fällt der FWHM-Wert des Sensors FG S2 geringfügig schlechter aus. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass dieser Sensor einen größeren Kernbogen aufweist als FG S1. Ein weiteres Kriterium, das besonders für die geschirmten Sensoren interessant ist, ist die Fläche unter der Kurve, die auch Änderungen jenseits der 50 %-Marke berück-sichtigt. Das Integral der PSF im Bereich von 0 mm bis 5 mm liefert 3,56 mm für FG BIs und 2,75 mm für FG S1. In beiden Fällen lässt sich durch die Schirmung eine Verbesserung der Werte um ≈ 33 % feststellen. Die Messungen bestätigen die Annahme, dass die geschirm-ten Sensoren eine verbesserte Ortsauflösung bieten. In Übereinstimmung mit der Simulation zeigt die Messung mit einer zweilagigen Schirmung keine weitere Verbesserung der örtlichen Auflösung der Sensoren.

Kompensierter Racetrack-Sensor Die Punktspreizfunktion des Sensors FG KR ist bedingt durch die doppelte Detektionsspule sowie durch die größere Kernlänge breiter als die der üb-rigen optimierten Sensoren. Der FWHM-Wert beträgt 2,56 mm und ist vergleichbar zum Sen-sor FG A2. Dieser Wert entspricht ebenfalls dem des Multispulen-Sensors FG BII, wenn die zweitunterste Detektionsspule aus Block II verwendet wird. Damit ist die örtliche Auflösung

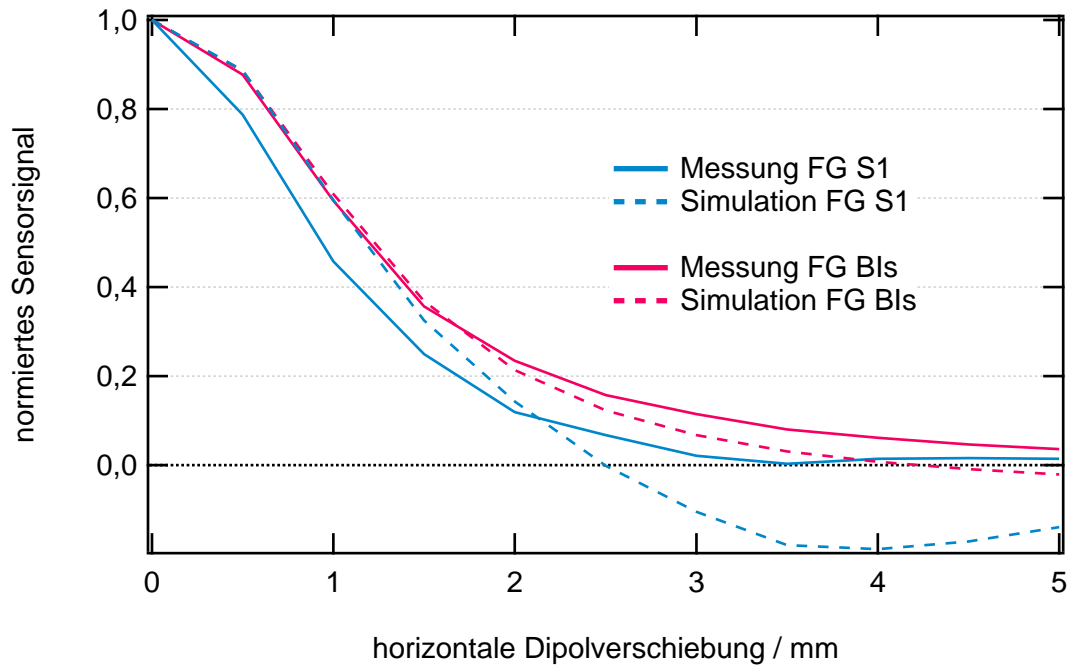


Abbildung 2.23: Vergleich der simulierten und der gemessenen PSF von dem geschirmten und dem ungeschirmten Sensor.

zwar besser als bei dem Referenzsensor FG A1b, jedoch schlechter als bei den optimierten Racetrack-Sensoren ohne Kompensation.

Feldauflösung

Die Ergebnisse von allen untersuchten Sensoren sind in Tabelle 2.7 zusammengestellt. An den klassischen Racetrack-Sensoren wurde zusätzlich die Seitenbandamplitude bestimmt.

Seitenbandamplitude am Beispiel der klassischen Racetrack-Sensoren Um die Sensorempfindlichkeit unabhängig von der nachgeschalteten Sensorelektronik bewerten zu können, führten Hinrichs et al. [55] die Seitenbandempfindlichkeit ein. Hier wird die Amplitude der durch die Modulation im Kern entstandenen Seitenbänder des Detektionssignals auf das Messfeld bezogen. In Anlehnung hieran wird in der vorliegenden Arbeit die Seitenbandamplitude der klassischen Racetrack-Sensoren (ohne Feldnormierung) bei geöffneter Regelschleife der Fluxgate-Elektronik diskutiert. Der Parallelschwingkreis wurde auf die zweite Harmonische abgeglichen und hieran mit dem Spektrumanalysator Agilent 35670A die Höhe der Seitenbänder des amplitudenmodulierten Messsignals bestimmt. Der Dämpfungswiderstand (vgl. Abschnitt 2.1.4 zum Aufbau der Sensorelektronik) betrug für alle Sensoren $2,7 \text{ k}\Omega$. Die Dipolquelle erzeugte zur Messung stets ein Dipolmoment von 160 nAm^2 . Die Sensoren befanden sich zur Messung in direktem Kontakt mit der Spulenoberfläche. Mit dem Ver-

Tabelle 2.7: Messergebnisse der Sensoren im Dipolfeld, generiert von einer Drahtspule ($\varnothing_i=1,2$ mm, 10 Wicklungen), Dipolmoment 160 nAm^2 , Sensor in direktem Kontakt mit der Spule (vgl. Messaufbau in Abbildung 2.20).

| Fluxgate | Detektionslimit / | | SNR | | |
|----------|-------------------|--------------------------------|------|-------------|------|
| | pAm ² | je Wicklung / nAm ² | / dB | je Wicklung | |
| A1a | 109,1 | 120,9 | 1534 | 63,7 | 1,47 |
| A1b | 98,9 | 109,6 | 1732 | 64,8 | 1,56 |
| A2b | 61,2 | 69,0 | 2724 | 68,7 | 2,41 |
| BIs | 68,8 | 35,4 | 2597 | 68,3 | 5,05 |
| C | 76,2 | 55,4 | 2260 | 67,1 | 3,11 |
| S1 | 38,3 | 27,4 | 4320 | 72,7 | 6,04 |
| S2 | 26,4 | 26,9 | 6224 | 75,9 | 6,11 |
| KR | 60,8 | 43,4 | 3024 | 69,6 | 4,24 |
| KS | 60,5 | 43,3 | 1590 | 64,0 | 2,22 |

Tabelle 2.8: Seitenbandamplitude der Sensoren im Dipolfeld, generiert von einer Drahtspule ($\varnothing_i=1,2$ mm, 10 Wicklungen), Dipolmoment 160 nAm^2 , Sensor in direktem Kontakt mit der Spule.

| Fluxgate | Seitenbandsignal je Wicklung / μV |
|----------|---|
| A1a | 0,39 |
| A1b | 0,60 |
| A2b | 0,67 |
| BIs | 0,84 |
| C | 0,96 |

schiebetisch wurde das Maximum der Seitenbandamplitude eingestellt. Zur Messung wurde der Mittelwert aus beiden Seitenbändern bestimmt und auf die Wicklungszahl der Sensoren normiert. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 2.8. Der Referenzsensor mit Kuppel am Fußpunkt zeigt das niedrigste Signal. Wird die Kuppel entfernt, so erhöht sich durch den kleineren Probenabstand die Seitenbandamplitude um 55 %. Die Dicke der Kuppel über der Kernrundung ist ein sich zufällig ausbildender Parameter, jedoch stets kleiner als 1 mm. Für FG A2 mit entfernter Kuppel ließ die Simulation einen Signalanstieg um 62 % erwarten, die Messung zeigt jedoch nur einen Anstieg um 12 %. Qualitativ entsprechen die Messungen den Simulationsergebnissen, es treten jedoch quantitative Unterschiede auf, die auf das zweidimensionale Simulationsmodell sowie die Randbedingungen der Simulation zurückgeführt werden und nicht vollständig geklärt werden konnten. Durch die Reduzierung der Spulengröße

Tabelle 2.9: Gemessenes und simuliertes Seitenbandsignal des Sensors mit mehreren übereinander angeordneten Detektionsspulen (FG Bx), Dipolmoment = 160 nAm^2 , Sensor in direktem Kontakt mit der Spule. Die Daten sind normiert auf eine Wicklung.

| Fluxgate | Seitenbandsignal / μV | normiertes Seitenbandsignal gemessen | simuliert |
|----------|-------------------------------------|---|-----------|
| BI | 1,60 | 1 | 1 |
| BII | 1,15 | 0,72 | 0,55 |
| BIII | 0,82 | 0,51 | 0,37 |
| BIV | 0,65 | 0,41 | 0,26 |
| BV | 0,44 | 0,28 | 0,15 |

ße auf das Blockmaß (Sensor FG BIs) ergibt sich ein größeres Signal. Für den Sensor FG C ließ die Simulation aufgrund des größeren Entmagnetisierungsfaktors ein kleineres Signal erwarten als die Messung zeigt. Neben dem Abgleichprozess bei der Inbetriebnahme können diese Abweichungen im mechanischen Aufbau der Messung, vor allem in der Reproduzierung des Sensorabstands, in der Größe der Kernrundung der Sensoren sowie in der Konstanz der Permeabilität über der Länge des Kernmaterials liegen.

Die Seitenbandamplituden für das FG B mit mehreren Detektionsspulen sind in Tabelle 2.9 angegeben. Qualitativ betrachtet ergibt sich in Übereinstimmung mit den Erwartungen für aufsteigende Spulenpositionen auf dem Kern ein stetiger Signlrückgang. Obwohl die mechanischen Parameter von FG BI und FG BIs identisch sind, zeigt FG BI ein höheres Signal. Möglicherweise beeinflussen die jeweils ungenutzten Detektionsspulen das Messsignal oder die für diesen Sensor verwendete Charge des Kernmaterials weist gegenüber den anderen Sensoren andere magnetische Eigenschaften auf. Für einen Vergleich mit der Simulation sind alle Messwerte normiert auf das Ergebnis des ersten Blocks ebenfalls in Tabelle 2.9 angegeben. Der Signlrückgang ist mit aufsteigendem Kernbereich in der Messung geringer als in der Simulation. Zur Klärung dieser Abweichung ist neben dem exakten Simulationsmodell auch der Abstand zwischen dem Sensor und der Dipolquelle entscheidend, laut der Simulation führt eine Änderung der Distanz von $10 \mu\text{m}$ auf $100 \mu\text{m}$ bereits zu einer Signaldifferenz von 12 %. In diesem Zusammenhang ist auch die Größe der Kernrundung entscheidend.

Signal-zu-Rausch-Verhältnis

Klassische Racetrack-Sensoren Die auf Dipolfelder optimierten Sensoren mit Racetrack-Kern zeigen ein größeres SNR als der Referenzsensor FG A1a. Da das SNR auch von der Gesamtzahl der Wicklungen der Detektionsspule abhängt, die sich durch geometrische Gegebenheiten

ten ergibt, ist die Betrachtung des SNRs je Wicklung ausschlaggebend. Durch das Abschleifen der Kuppel (Reduktion des Sensorabstands) kann das SNR je Wicklung für FG A1b gegenüber FG A1a um 6 % erhöht werden. Wird unter Beibehaltung der Geometrie des Referenzsensors dessen Detektionsspule an den Sensorfußpunkt verschoben, so wird das SNR je Wicklung um 64 % vergrößert (FG A2). Das SNR je Wicklung von Sensor BIs ist um 244 % größer, was sich dadurch erklärt, dass dieser Sensor eine kürzere Detektionsspule mit einer anteilig größeren Wicklungszahl nahe der Dipolquelle aufweist. In Übereinstimmung mit dem Simulationsergebnis führt die Verkürzung des Sensorkerns auf die Länge der Detektionsspule (in Sensor FG C) über den vergrößerten Entmagnetisierungsfaktor zu einem geringeren SNR je Wicklung (112 % höher als FG A1a). Die Eigenschaften der neuen Sensoren im Dipolfeld sind somit verbessert, obwohl sie bezogen auf homogene Felder gegenüber dem Referenzsensor schlechtere Ergebnisse zeigen.

Geschirmte Racetrack-Sensoren Für die Bestimmung der Leistung der geschirmten Fluxgates wird zum Vergleich wie bei der Bewertung der Eigenschaften im homogenen Feld der Sensor FG BIs mit identischer Geometrie und abweichender Wicklungszahl der Sekundärspule genutzt. Für das Fluxgate S1 mit einer einlagigen Schirmung, 3,5 mm vom Zentrum entfernt, erhöht sich das SNR je Wicklung gegenüber dem von FG BIs um 20 %. Die Änderung ist auf die Schirmung zurückzuführen. Die Simulation ließ eine Steigerung von 45 % erwarten. Neben der Einhaltung des Arbeitsabstands von 100 μm muss auch berücksichtigt werden, dass der Schirm nicht geschlossen, sondern aus einzelnen Streifen aufgebaut vorliegt. Das SNR je Wicklung des Sensors FG S2 ist nahezu identisch zu dem des Sensors FG S1.

Kompensierter Racetrack-Sensor Durch die Kompensation über die geteilte Sekundärspule wird die Felddauflösung des Sensors FG KR reduziert. Der SNR-Wert beträgt 4,24 je Wicklung und ist schlechter als bei einem Sensor mit einzelner Detektionsspule. Gegenüber dem Referenzsensor FG A1a kann dennoch eine Steigerung um 188 % erreicht werden.

Detektionslimit

Klassische Racetrack-Sensoren Zur Quantifizierung der Sensorverbesserung durch geometrische Änderungen ist es zweckmäßig, das Detektionslimit ebenfalls auf eine einzelne Wicklung der Detektionsspule zu beziehen. Der Referenzsensor zeigt, trotz seines niedrigen Rauschwertes im homogenen Feld, das schlechteste Detektionslimit im Dipolfeld. Durch das Abschleifen der Kuppel kann das Detektionslimit bezogen auf eine Wicklung um 9 % verbessert werden. Die Verschiebung der Detektionsspule zum Sensorfußpunkt führt bei FG A2b zu einer Verbesserung des Detektionslimits pro Wicklung um 43 % gegenüber FG A1a. Eine verkürzte

Detektionsspule verbessert das Detektionslimit pro Wicklung in FG BIs jedoch um 71 %. Dies zeigt, dass die Wicklungen nahe am Fußpunkt den größten Signalbeitrag liefern. Ein Vergleich des gesamten Detektionslimits zeigt naturgemäß, dass die größere Spule mit einer höheren Wicklungszahl insgesamt ein besseres Detektionslimit erreicht. In Übereinstimmung mit der Simulation führt eine Verkürzung des Kerns in FG C zu einem geringeren Signal, so dass das Detektionslimit pro Wicklung hier nur um 54 % besser ist als bei FG A1a.

Geschirmte Racetrack-Sensoren Die Resultate der Messung des Detektionslimits zeigen eine deutliche Verbesserung. Das Detektionslimit des Sensors FG S2 ist 78 % besser als das des Referenzsensors FG A1a und weitere 24 % besser als das des ungeschirmten Vergleichssensors FG BIs mit im Übrigen vergleichbarem Aufbau. In Übereinstimmung mit der Simulation bleiben die Ergebnisse nach dem Hinzufügen einer zweiten Schirmungslage - im Unterschied zur Charakterisierung im homogenen Feld - unverändert.

Kompensierter Racetrack-Sensor Das Detektionslimit des Sensors FG KR liegt wie erwartet im Mittelfeld und ist 64 % besser als das des Referenzsensors.

2.3.3 Single-Core-Sensor

Ortsauflösung Bedingt durch die Kompensation mit geteilter Sekundärspule wird die Ortsauflösung des Sensors FG KS, analog zum ähnlich aufgebauten Racetrack-Sensor FG KR, gegenüber einem Sensor mit einer einzelnen nahe der Dipolquelle positionierten Detektionsspule reduziert.

Da der Außendurchmesser des Sensors FG KS aufgrund des schlankeren Kernquerschnitts mit 8 mm gegenüber den Racetrack-Sensoren 2 mm geringer ist, bietet auch eine doppellagige Schirmung Vorteile bei der Messung der PSF, denn die äußere Lage befindet sich hier näher zum Kern. Die Ergebnisse mit einer einlagigen sowie einer zweilagigen Schirmung sind in Abbildung 2.24 dargestellt. Der FWHM-Wert beider Schirmaufbauten ist nahezu identisch und beträgt 1,89 mm für eine einzelne Schirmung. Dieser Wert ist geringfügig höher als der des Sensors FG S1 (1,87 mm), dem geschirmten Racetrack-Fluxgate mit der bisher schmalsten PSF. Die PSF zeigen für die beiden Schirmaufbauten ab einem Verschiebungswert von 1,5 mm einen unterschiedlichen Verlauf. Für die zweilagige Schirmung ergibt sich ein Minimum bei 3,6 mm an der ungefähren Position der äußeren Schirmung. Das Integral der Kurven zwischen 0 und 6 mm liefert für die einfache Schirmung 3,16 mm, für die doppelte Schirmung 2,92 mm und für den Vergleichssensor FG S1 2,75 mm. Mit der einfachen Schirmung ist die örtliche Auflösung des Single-Core-Sensors schlechter als die des Racetrack-Sensors. Mit einer doppelten Schirmung ist die örtliche Auflösung ähnlich zu der des Racetrack-Sensors.

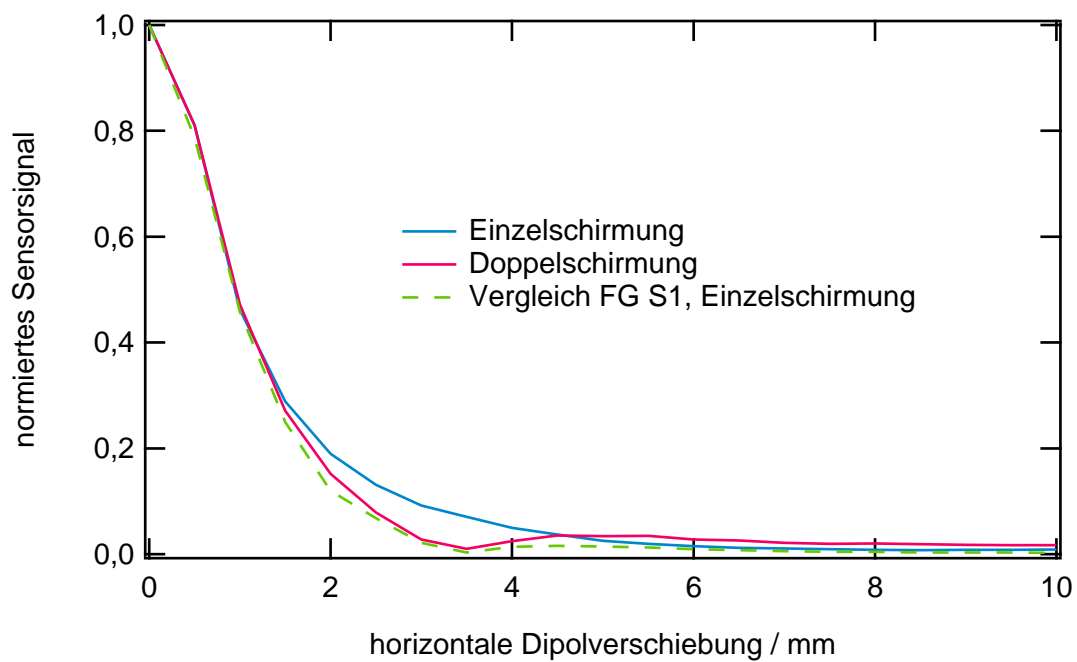


Abbildung 2.24: PSF des Sensors FG KS im Vergleich zum Sensor FG S1 mit bisher höchster Ortsauflösung.

Feldauflösung Bedingt durch das hohe Grundrauschen beträgt das SNR für den Sensor FG KS insgesamt 1590 und liegt damit auf dem Niveau des Referenzsensors mit aufgebrachter Kuppel. Wird das SNR je Wicklung betrachtet, so zeigt sich der Single-Core-Aufbau jedoch im Vorteil, das SNR je Wicklung ist 51 % höher. Das Detektionslimit je Wicklung ist um 64 % besser als das des Referenzsensors.

2.4 Zusammenfassung und Diskussion

In diesem Kapitel wurde gezeigt, dass eine deutliche Steigerung der Orts- und Feldauflösung von Fluxgate-Sensoren in Dipolfeldern erreichbar ist, wenn deren Geometrie auf die Messsituation angepasst wird. Finite-Elemente-Simulationen führten zu der Erkenntnis, dass sich eine unterschiedliche Flussdichteverteilung auf dem Sensorkern ergibt, wenn sich dieser entweder in einem homogenen Feld oder einem Dipolfeld befindet. In einem homogenen Feld nimmt die Flussdichte zur Mitte des Kerns zu. Für die Auslegung der Detektionsspule ist die Induktionsspannung normiert auf eine Wicklung im Zentrum des Kerns am höchsten. In einem Dipolfeld liegt das Maximum der Flussdichte an dem Punkt auf dem Kern, der sich am nächsten an der Dipolquelle befindet, im vorliegenden Messfall ist dies der Sensorfußpunkt. Zur Detektion von Dipolfeldern wird der Fluxgate-Sensor aufrecht betrieben, so dass sich eine möglichst kleine Querschnittsfläche ergibt. Durch eine Verschiebung der Detektionsspule an den Sensorfußpunkt lässt sich das induzierte Signal steigern und damit die Feldauflösung des Sensors erhöhen. Naturgemäß führt eine längere Spule mit einer größeren Wicklungszahl zu einem höheren Induktionssignal. Im Gegensatz dazu wird eine hohe Ortsauflösung dann erreicht, wenn die Detektionsspule möglichst kurz ausgelegt wird und sich nur um den Ort der höchsten Flussdichte auf dem Kern erstreckt. Während die Feld- und Ortsauflösung nicht unabhängig voneinander optimiert werden können, so können beide Größen durch eine Verkürzung und Umpositionierung der Detektionsspule jedoch deutlich gesteigert werden. Kompromissbehaftet ist auch die Auslegung der Sensorkernlänge, die über den Entmagnetisierungsfaktor einen Einfluss auf die Höhe der Flussdichte hat. Während eine Verlängerung sich positiv auf die Feldauflösung auswirkt, führt eine Verkürzung zu einer höheren Ortsauflösung. Allgemein führt eine kleine Querschnittsfläche des Sensorkerns zu einer gleichzeitigen Erhöhung der Orts- und Feldauflösung. Durch die Verkleinerung der Lagenanzahl eines Racetrack-Sensorkerns, der aus Bandmaterial gewickelt wird, kann gemäß der Simulationsergebnisse jedoch nur eine vernachlässigbare Verbesserung erreicht werden.

Die untersuchten Sensoren besitzen eine Kompensationsspule, deren Länge ungefähr der Sensorkernlänge entspricht. Dies ist insofern vorteilhaft, da der Fußpunkt des Sensorkerns, wenn er aus der Kompensationsspule herausgeführt wird, sehr nahe an die Dipolquelle herangeführt werden kann. Durch die Positionierung der Detektionsspule am Ende des Kerns werden die Rauscheigenschaften der Sensoren im homogenen Feld verschlechtert. Für zukünftige Sensorentwicklungen sollte über eine Kompensationsspule nachgedacht werden, deren Geometrie auf die Flussdichteverteilung in Dipolfeldern angepasst ist. Somit wird eine bessere Kompensation von Dipolfeldern ermöglicht, was die Feldauflösung der Sensoren positiv beeinflussen kann.

Wenn der Sensor mit einem hochpermeablen Material so geschirmt wird, dass nur der Ort, der sich am nächsten zur Dipolquelle befindet, ungeschirmt bleibt, so kann eine gleichzeitige Erhöhung der Feld- und Ortsauflösung in Dipolfeldern erreicht werden, während sich die Empfindlichkeit gegenüber homogenen Feldern reduziert. Die Schirmung ist besonders effektiv, wenn sie sich möglichst nahe am Kern befindet. Signale homogener Felder können durch mehrlagige Schirmungen weiter reduziert werden.

In dieser Arbeit wurde weiterhin eine Möglichkeit aufgezeigt, wie in Single-Core-Sensoren eine magnetische Filterung des Anregungssignals erreicht werden kann. Bei der Kompensation mit geteilter Detektionsspule wird an jedem Sensorende eine Detektionsspule auf dem Kern platziert, beide Spulen (mit gleicher Wicklungszahl) werden antiseriell verschaltet. Signale, die in beiden Spulen gleich sind, ergeben keine induzierte Spannung. Dies gilt sowohl für das Anregungssignal als auch für Signale homogener (Stör-)Felder. Im Gegensatz dazu werden Signale von Dipolfeldern nur um etwa ein Zehntel reduziert. Ein Sensor nach diesem Prinzip, kombiniert mit einer Schirmung, zeigte eine deutliche Reduzierung der Empfindlichkeit gegenüber homogenen Feldern. Während die Feldauflösung in Dipolfeldern auf dem Niveau von Racetrack-Sensoren liegt, die auf homogene Felder optimiert sind, erreicht die Ortsauflösung nahezu das Ergebnis der bisher besten auf Dipolfelder optimierten Sensoren.

3 MRX-Scanner zur zweidimensionalen Messung verteilter magnetischer Nanopartikel

3.1 Motivation zur Entwicklung eines MRX-Scanners

Der 2D-Magnetrelaxometrie-Scanner wurde im Forschungsprojekt „Innovative Kunststoffoberflächen für Zellforschung und zelluläre Therapien (Innosurf)“¹ [89] entwickelt.

Neue medizinische Therapien nutzen die Regeneration und den Ersatz von Zellen und Geweben, die durch Unfälle und Verschleiß beschädigt wurden. Hierzu können Stammzellen genutzt werden. Geschlossene Zellkulturbeutel ermöglichen eine kontaminationsfreie Züchtung [90]. Die Ausbeute lässt sich steigern, wenn die Innenoberflächen dieser Kunststoffbeutel geeignet chemisch modifiziert werden [91]. Hierzu wird im vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) organisierten Innosurf-Projekt ein am Fraunhofer-Institut für Oberflächentechnik (IST) entwickeltes Dünnschicht-Plasmabeschichtungsverfahren verwendet, das bei Atmosphärendruck arbeitet. Durch physikalisch-chemische (und darauf aufbauende sekundäre biologisch-chemische) Modifikationen dient es der Hydrophilisierung bzw. der Hydrophobierung der Oberflächen sowie der Steuerung der Zelladhärenz über elektrophile bzw. nukleophile Gruppen [92,93]. Die Spezifität der Adhärenz von humanoiden Zellen kann durch sekundäre Modifikationen mit biologisch-aktiven Molekülen, z. B. Liganden für zellspezifische Rezeptoren (Peptide, Proteine, Zuckermoleküle), gesteigert werden.

Für die Zellkultivierung sind die Zuverlässigkeit und die Langzeitstabilität der Modifikationen zu klären, daneben sind die Homogenität, die Selektivität und die Bindungseigenschaften der Beschichtung zu überprüfen. Eine mögliche Messtechnik ist die Infrarotspektroskopie, mit der die Extinktion durch die zur Primärmodifikation eingesetzten Stoffe gemessen wird. Die Messung erfolgt manuell an ausgewählten Punkten eines Teilstücks der modifizierten Kunststoffolie. Gegenüber diesem Verfahren bietet eine Messtechnik mit magnetischen Markern, zum Beispiel die Magnetrelaxometrie, Vorteile [56]. Funktionalisierte magnetische Nanopar-

¹Interdisziplinäres Vorhaben, unterstützt vom Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie (BMWi) im Programm „Förderung von innovativen Netzwerken - InnoNet“ [88].

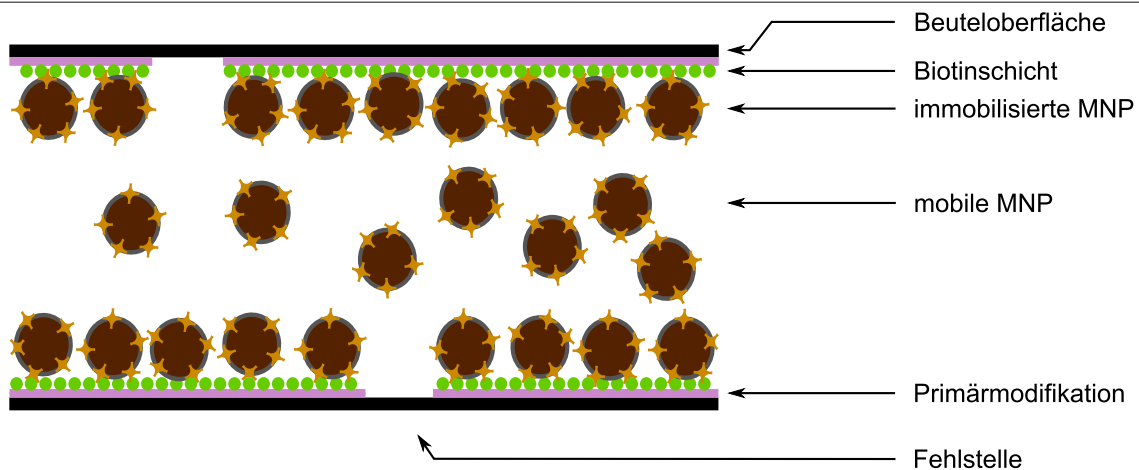


Abbildung 3.1: Schematische Darstellung der Bindung und Immobilisierung magnetischer Nanopartikel (MNP) an modifizierten Innenoberflächen der Zellkulturbeutel.

tikel können über spezifische Wechselwirkungen an die modifizierten Innenoberflächen des geschlossenen Zellkulturbeutels binden. Ein Beispiel unter Nutzung der weit verbreiteten Biotin/Streptavidin-Wechselwirkung zeigt Abbildung 3.1. Die magnetische Messung erfolgt berührungsfrei von außerhalb, sie ist unabhängig von der Transparenz des Kulturmediums und zeigt gegenüber (nichtmagnetischen) Fremd- und Zusatzstoffen, sofern sie die Bindung der Marker nicht beeinflussen, keine Querempfindlichkeit. Die Magnetrelaxometrie ist zur Bewertung der Homogenität und Langzeitstabilität besonders geeignet, denn sie ermöglicht die messtechnische Unterscheidung von gebundenen und ungebundenen magnetischen Nanopartikeln, die sich im selben Probenvolumen befinden [7]. Bei den gebundenen magnetischen Nanopartikeln wird der Brownsche Relaxationsmechanismus unterdrückt, sie können nur der Néel-Relaxation folgen (vgl. Abschnitt 1.1.3). Bei den überschüssigen ungebundenen Partikeln ist die Rotation nicht behindert, so dass diese, geeignete Nanopartikel vorausgesetzt, nach dem Brown-Mechanismus relaxieren (vgl. Abbildung 3.1). Bei Nanopartikeln mit einer geeigneten Größenverteilung ist die Zeitkonstante beider Prozesse stark verschieden (vgl. Abbildung 1.5) und die messtechnische Trennung ihrer Signale möglich. Somit können Waschschritte entfallen und die Sterilität des geschlossenen Zellkulturbeutels bleibt gewahrt. Dies ist zur Bewertung einer Zellpopulation nützlich. Hier können die magnetischen Nanopartikel über spezifische Antikörper/Antigen-Bindungen an den Zellen immobilisiert werden. Eine orts aufgelöste Magnetrelaxometrie ermöglicht eine Untersuchung der gesamten Beuteloberfläche. Neben der Magnetrelaxometrie eignet sich zur dreidimensionalen Darstellung von verteilten magnetischen Nanopartikeln das von Sarangi et al. [94] vorgeschlagene Verfahren. Es nutzt die Magnetfeldabhängigkeit der Relaxationszeitkonstanten gebundener magnetischer Nanopartikel. Hierzu wird ähnlich wie bei der durch von Gleich und Weizenecker [30] entwickelten Magnetic-Particle-Imaging-Methode ein magnetisches Gradientenfeld

über der Probenoberfläche aufgebaut. Es weist einen feldfreien Punkt auf, der durch das Probenvolumen gefahren wird. Nur die magnetischen Nanopartikel, die sich darin befinden, liefern ein Signal, das für eine Abbildung genutzt werden kann. Dieses Verfahren stellt an die Größenverteilung der magnetischen Nanopartikel noch speziellere Anforderungen als die Magnetrelaxometrie. Des Weiteren sind der Aufbau und die Trennung gebundener und mobiler Nanopartikel aufwendiger.

Die orts aufgelöste 2D-Magnetrelaxometrie kann beispielsweise mit einem Multisensorsystem [5] realisiert werden. Es erfordert eine hohe Anzahl gleicher Sensoren und führt zu Problemen durch Übersprechen. Vorteilhafter ist das Abrastern der Probenoberfläche mit einem einzelnen Sensor, kombiniert mit einer bildhaften Darstellung der verteilten magnetischen Nanopartikel. Romanus et al. [6] haben über ein System mit einem einzelnen gradiometrischen SQUID-Sensor und einem Abrastern der Probenoberfläche mit einem X/Y-Verschietisch berichtet. Die aufwendige Kühlung des SQUID-Sensors limitiert den minimalen Probenabstand auf 12 mm, so dass die örtliche Auflösung begrenzt ist. Hier könnten sich Fluxgate-Sensoren vorteilhaft erweisen, die in direkten Kontakt mit der Probenoberfläche gebracht werden können. Die Entwicklung und Realisierung eines derartigen 2D-Magnetrelaxometrie-Scanners (kurz MRX-Scanner), der nicht auf die Messung von Zellkulturbeuteln beschränkt bleibt, ist Gegenstand dieser Dissertation.

3.2 Anforderungen an den MRX-Scanner

Der MRX-Scanner kombiniert die Magnetrelaxometrie-Messung mit einem zweidimensionalen Abrastern der Probenoberfläche und einer bildhaften Darstellung der Verteilung immobilisierter magnetischer Nanopartikel.

Zur Magnetrelaxometrie-Messung ist die Ausrichtung der magnetischen Momente der magnetischen Nanopartikel erforderlich. Das Aufmagnetisierungsfeld sollte im Messbereich homogen sein und eine Flussdichte von einigen Millitesla in Luft erreichen. Ein schnelles An- sowie insbesondere ein sprunghaftes Abschalten sind erforderlich [53]. Während der Relaxationsmessung darf kein Magnetfeld erzeugt werden. Da im MRX-Scanner hauptsächlich die Verteilung immobiler magnetischer Nanopartikel dargestellt werden soll, sind die Anforderungen an die Abschaltgeschwindigkeit geringer als beim MRX-Forschungssystem. Da dieses zur Charakterisierung von magnetischen Nanopartikeln verwendet wird, muss das Magnetfeld hier in weniger als 100 μ s abgeschaltet werden, um den mathematisch exakten Relaxationsmodellen zu genügen [53].

Die Relaxationsmessung erfordert einen hochempfindlichen Magnetfeldsensor. In Abhängigkeit der eingesetzten Nanopartikel ist - wenn diese nicht agglomerieren - die Detektion einer Monolage nötig. Eine Berechnung der zu erwartenden Dipolmomente wird in Kapitel 3.8.1

gegeben. Die gemessenen Relaxationskurven sollen zur bildhaften Darstellung und zur Quantifizierung der Verteilung der immobilisierten magnetischen Nanopartikel genutzt werden.

Die Probenaufnahme muss für Zellkulturbeutel bis zu einem Volumen von 500 mL (Abmaße 13x21 cm²) ausgelegt sein. Daneben werden auch Zellkontaktplatten eingesetzt. Diese bestehen aus einer Platte mit eingelassenen Probengefäßen (Durchmesser 10 mm), an deren offenem Boden die modifizierte Kunststoffolie fixiert wird. Sie besitzen keinen abdichtenden Deckel und können nur aufrecht liegend genutzt werden, daher muss der Scanner auch die Messung der Probenunterseite erlauben.

3.3 Realisierung des MRX-Scanners

3.3.1 Messprinzip

Zur Messung der Magnetrelaxation werden im MRX-Scanner eine Zylinderspule zur Ausrichtung der magnetischen Momente und ein Fluxgate-Sensor zur Magnetfelddetektion verwendet. Das Messprinzip ist in Abbildung 3.2 skizziert. Im MRX-Forschungssystem [7] wird zur Aufmagnetisierung ein Helmholtz-Spulenpaar mit einem Spulenabstand von 12 cm verwendet. Es ermöglicht die homogene Aufmagnetisierung des Probengefäßes und ist als Luftspule frei von Remanenz [53]. Im MRX-Scanner würde das Spulensystem aufgrund der Probengröße einen Radius von mindestens 30 cm erfordern. Zur Magnetfelderzeugung wären hohe Ströme erforderlich und die große Induktivität dieser Spulen würde die Abschaltgeschwindigkeit des Magnetfelds verlangsamen. Um diese Unzulänglichkeiten zu vermeiden, wurde eine deutlich kleinere Zylinderspule gewählt. Der Magnetfeldsensor wird aufrecht im Spulenzentrum montiert. Die Spulenfläche wird parallel zur Probenoberfläche angeordnet, die empfindliche Achse des Sensors liegt somit parallel zu den ausgerichteten Momenten der magnetischen Nanopartikel.

3.3.2 Mechanische Rahmenkonstruktion

Die Komponenten des Scanners wurden in ein Grundgerüst aus PVC integriert. Das Gesamtsystem ist in Abbildung 3.3 dargestellt. Abbildung 3.4 zeigt ein Blockdiagramm mit den einzelnen Funktionsgruppen. Die Basis bildet eine Grundplatte (① in Abbildung 3.3, Maße 98x100 cm²). Da bei einem bewegten Sensor Fluktuationen des Umgebungsfelds zu wechselnden Signaloffsets führen würden, wird der Sensor ortsfest belassen und die Probe bewegt. Da sich die geforderte mechanische Präzision nicht aufwandsarm mit Bowdenzügen robust realisieren lässt, wird zum Abrastern der Probe ein kommerzieller X/Y-Verschiebetisch ② verwendet, der den Probenaufbau ③, ein tischähnliches Gestell, trägt. Die Probe kann

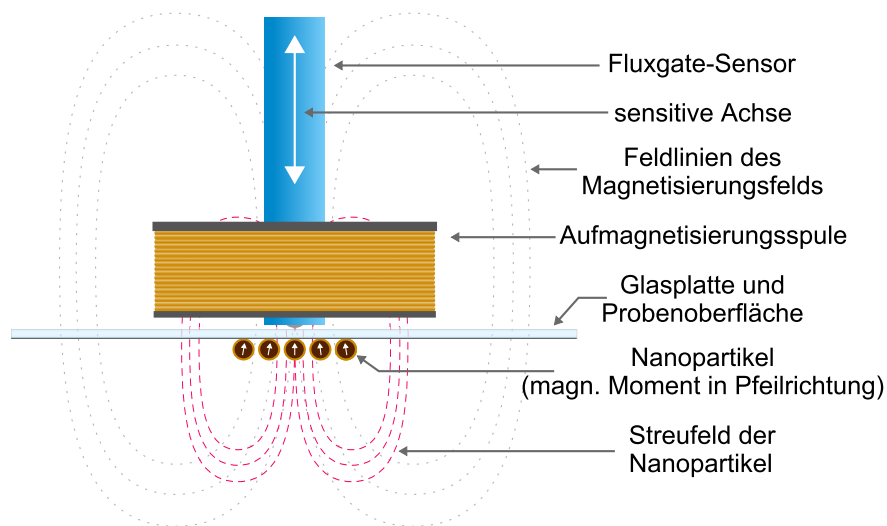


Abbildung 3.2: Schematische Darstellung des im MRX-Scanner realisierten Messprinzips.

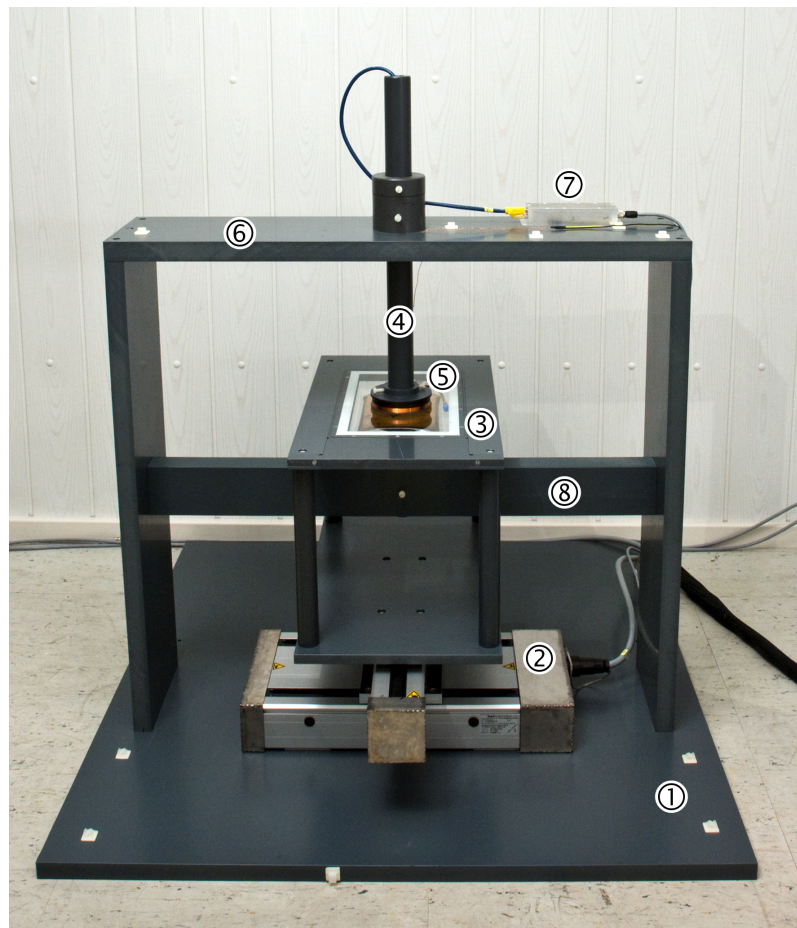


Abbildung 3.3: Darstellung des mechanischen Aufbaus des MRX-Scanners.

nicht direkt auf dem Verschiebetisch befestigt werden, da dieser aus Metallkomponenten besteht. Hierin werden durch zeitlich veränderliche Magnetfelder Wirbelströme induziert, die

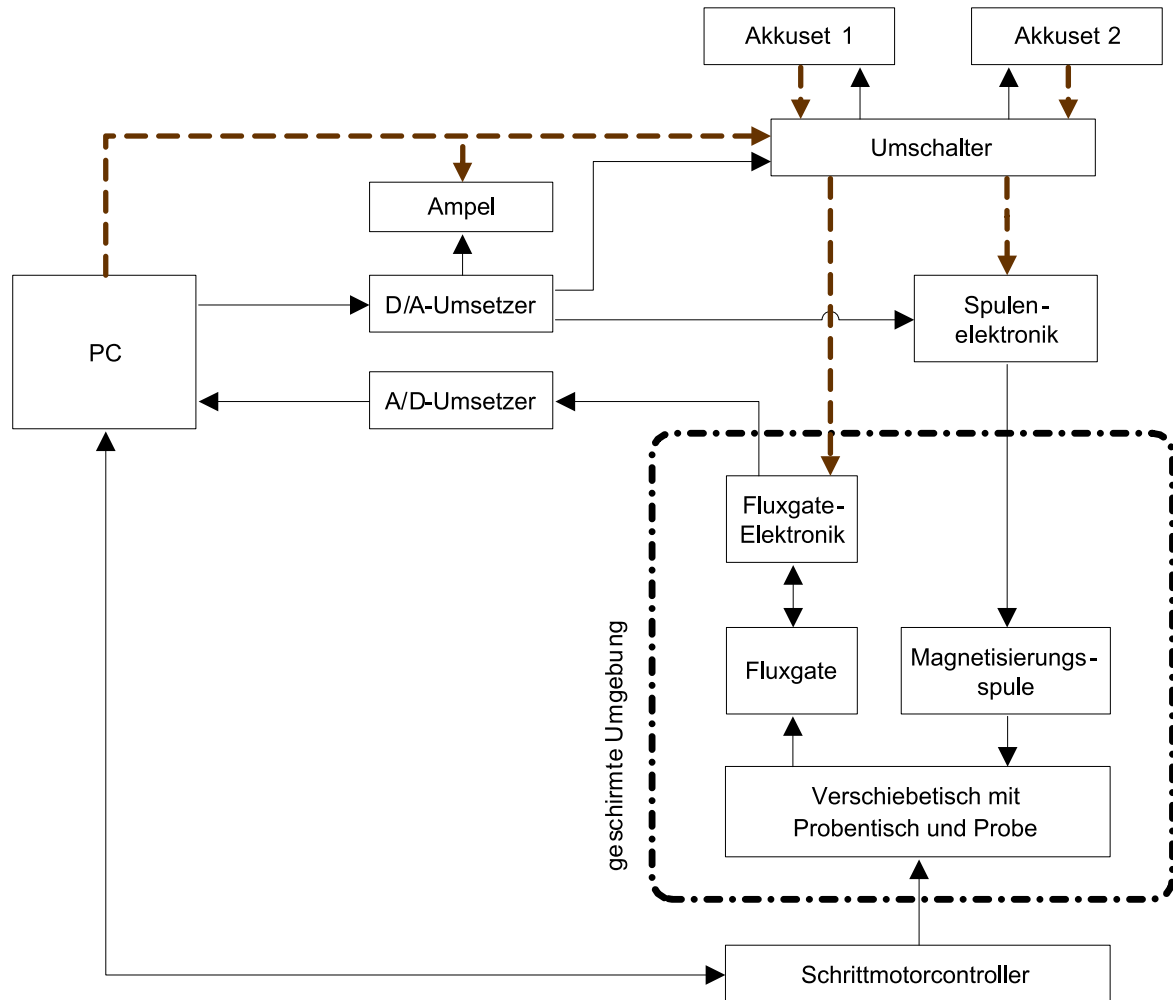


Abbildung 3.4: Blockdiagramm der Komponenten des MRX-Scanners.

ihrerseits Magnetfelder hervorrufen. Gemäß der Lenz'schen Regel sind sie dem erzeugenden Feld entgegengerichtet. Ihre Amplitude klingt nach dem Abschalten des ursächlichen Aufmagnetisierungsfelds ähnlich einer Relaxationskurve ab. Dies stellt bei MRX-Messungen eine Störquelle dar, deren Einfluss sich mit größerem Abstand zwischen dem Metallteil und der Magnetisierungsvorrichtung reduziert. In einem Vorversuch wurde eine Zylinderspule (Innendurchmesser 20 mm, Höhe 20 mm, 400 Wicklungen) mit einem zentrierten Fluxgate-Sensor (Bandbreite 3 kHz) in verschiedenen vertikalen Abständen über einer Aluminiumplatte (Abmaße einer A4-Seite, Dicke 3 mm) fixiert. Der Spulenstrom wurde so eingestellt, dass direkt unterhalb des Spulenzentrums eine Flussdichte von 2 mT erzeugt wurde und dann sprunghaft abgeschaltet. Mit dem Fluxgate wurde das Abklingen der induzierten Wirbelstrom-Magnetfelder detektiert. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.5 dargestellt. Bei einem Abstand von 156 mm ist nach 2 ms ein Restfeld von 35 nT messbar, was im Bereich typischer MRX-Signale liegt. Mit einem zweifachen Sicherheitszuschlag wurden 30 cm als Distanz zwi-

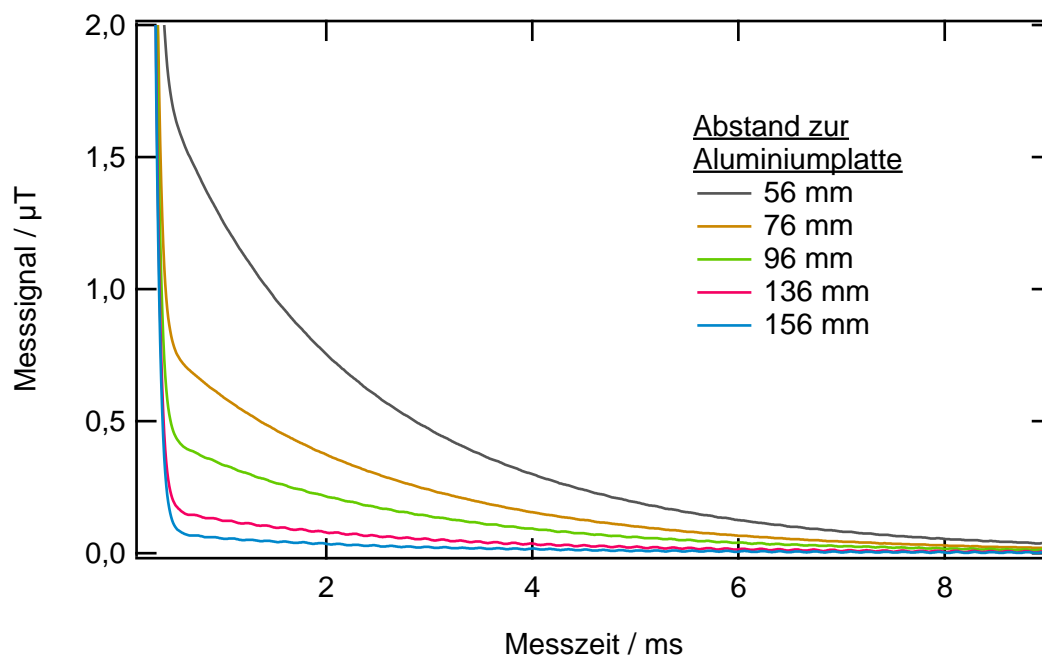


Abbildung 3.5: Amplitude und Verlauf von in einer benachbarten Aluminiumplatte induzierten Wirbelströmen bei MRX-Messungen für verschiedene Abstände.

schen Magnetisierungsvorrichtung und Verschiebetisch für den Scanneraufbau gewählt und die Beinlänge des Probenstisches entsprechend angepasst.

Zur Messung der Probenoberseite wird ein Rohr ④, das den Magnetfeldsensor und die Aufmagnetisierungsspule ⑤ trägt, auf die Probe abgesenkt. Das Rohr ist an einem U-Profilträger ⑥ mit einer Höhe von 78 cm befestigt. Die Höhe resultiert aus der notwendigen Distanz zum metallischen Gehäuse der Sensorelektronik ⑦, die aufgrund begrenzter Kabellängen (Induktivitätseinfluss) in Sensornähe platziert werden muss. Der Abstand zur Spule beträgt 27 cm. Zur Messung der Probenunterseite dient innerhalb des Probenstisches ein Querträger ⑧, der über eine Bohrung ein Rohr mit Magnetfeldsensor und Aufmagnetisierungsspule aufnimmt.

3.3.3 Verschiebetisch

Der X/Y-Verschiebetisch ist ein kommerzieller Kreuztischaufbau des Herstellers Isel Automation [95]. Seine Basisplatte trägt den Probenstisch (vgl. Abbildung 3.6) mit der Probenaufnahme. Die Ansteuerung erfolgt über einen entfernt aufstellbaren Schrittmotorcontroller, der über eine RS-232 Schnittstelle von einem Steuerrechner über ASCII-Befehle steuerbar ist. Die Eigenschaften des Verschiebetisches sind in Tabelle 3.1 angegeben.

Die Verbindungsplatte der beiden Achsen sowie die Führungen der Kugelgewindenvorschübe des Verschiebetisches bestehen aus Stahl. Im Betrieb baute sich eine Remanenz auf. Mit einer Hall-Sonde wurden in direktem Kontakt die Flusssichten am Deckelteil der Längsachse

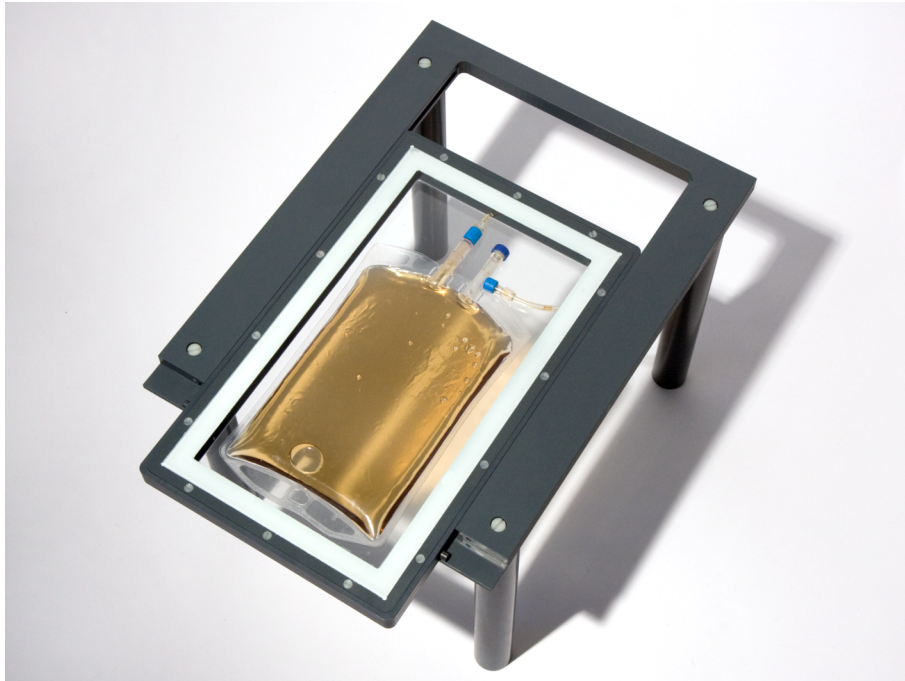


Abbildung 3.6: Fotografie des Probenstisches mit eingelegter Probenkassette und gefülltem Zellkulturbeutel.

Tabelle 3.1: Technische Daten des X/Y-Verschiebetisches des Herstellers Isel Automation.

| Merkmal | Querachse (X) | Längsachse (Y) |
|-------------------------|--------------------|----------------|
| maximale Last | 5 kg | |
| Positionierung | Kugelgewinde | |
| Betriebsart | Halbschrittbetrieb | |
| Geschwindigkeit / 1/s | 30...10000 | |
| Schrittauflösung / 1/mm | 80 | |
| Wiederholgenauigkeit | 20 μm | |
| Antriebsart | Riemenantrieb | Direktantrieb |
| Achszahl | 1 | 2 |
| Verfahrweg / mm | 200 | 180 |

zu 60 μT , am Anschlussblock der Versorgungsleitungen zu 700 μT und an einer Schraube an der Verbindungsplatte zu 2,6 mT bestimmt. Die größten statischen Felder wurden durch die Permanentmagneten in den Rotoren der Schrittmotoren erzeugt. Die Flussdichte am Motorrücken der Längsachse innerhalb des Verschiebetisches betrug 3,5 mT, direkt am Motorrotor >10 mT (jeweils in direktem Kontakt mit der Hall-Sonde). Diese Felder führen durch die Bewegung des Verschiebetisches zu wechselnden Signaloffsets. Zu ihrer Reduktion wurden die Stahlschrauben sowie die Verbindungsplatten durch nicht-magnetische Werkstoffe ersetzt. Präzisionsteile wie die Kugelgewindevorschübe und deren Führungen mussten im Originalzustand verbleiben. Um die Gehäuse der Schrittmotoren wurden zur Abschirmung Käfige aus Mu-Metall mit einer Stärke von 2 mm angebracht. Messungen am modifizierten System zeigten eine deutliche Unterdrückung der Störfelder. Die Flussdichten betrugen zwischen 10 und 40 μT an den Motorgehäusen (direkter Kontakt) und 30 μT an der Spindelnut der Längsachse, über die der Probenstisch montiert ist. Lediglich innerhalb des ungeschirmten Gehäuses konnte weiterhin eine Flussdichte von 200 μT gemessen werden (Eindringtiefe des Sensors ca. 2 cm). Mit einem Fluxgate-Sensor wurde die Flussdichte am Probenort ermittelt (Mittelwert aus sieben Messwerten verteilt über die Oberfläche der Probenkassette). Vor der Modifikation wurden 700 nT und nach der Modifikation 47,5 nT gemessen.

3.3.4 Probenaufnahme

Die Probenaufnahme ist in Abbildung 3.6, bereits in den Probenstisch eingebaut, dargestellt. Die Zellkulturbeutel sind flexible Kunststoffbeutel mit einer umlaufenden Schweißnaht. Ein gefüllter Beutel weist keine plane Oberfläche auf, der Querschnitt verjüngt sich zu den Außenkanten. Ein Abrastern würde eine Höhennachführung des Sensors erfordern. Eine deutlich planere Oberfläche entsteht, wenn der Zellkulturbeutel in einer Kassette, bestehend aus zwei verschraubten Halbschalen, verpresst wird. Dies erübrigt eine Höhennachführung des Sensors, der das Magnetfeld der magnetischen Nanopartikel nun durch das Kassettenmaterial misst. Die örtliche Auflösung des Sensors ist vom Probenabstand abhängig (vgl. Abschnitt 2.3.2). Um diesen möglichst wenig zu erhöhen, wurde Profilglas mit einer Stärke von 1,8 mm als Kassettenmaterial gewählt. Die starre Glasplatte kann geschützt werden, wenn sie über eine dünne Silikonschicht mit dem Rahmenmaterial (PVC) verbunden wird. Der Zellkulturbeutel ist somit gegen Verrutschen gesichert. Die Kassette mit der Probe wird am Messsystem in den Probenstisch eingeführt und fixiert. Eine Temperiermöglichkeit kann durch Einlegen eines Kunststoffschlauches, der mit einer wasserbetriebenen Heizung verbunden ist, realisiert werden. Die feste Kombination aus Probe und Kassette ermöglicht die Reproduzierbarkeit der Messung und einen einfachen Probenwechsel.

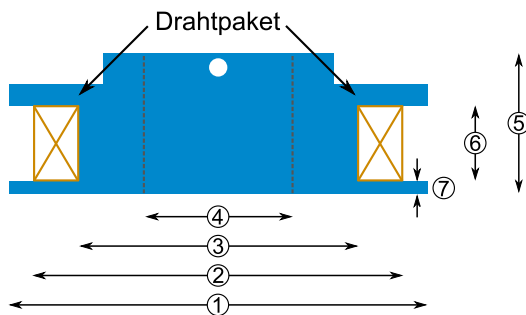


Abbildung 3.7: Abmaße der Aufmagnetisierungsspulen.

Tabelle 3.2: Maßdaten der Aufmagnetisierungsspulen.

| Merkmal | Spule zur Messung der | |
|------------------------------|-----------------------|----------------|
| | Oberseite | Unterseite |
| ① | 95 mm | 95 mm |
| ② | 90 mm | 92 mm |
| ③ | 70 mm | 75 mm |
| ④ | 40 mm | 30 mm |
| ⑤ | 21,5 mm | 21,5 mm |
| ⑥ | 15 mm | 15 mm |
| ⑦ | 2,5 mm | 2,5 mm |
| $\varnothing_{\text{Draht}}$ | 0,4 mm | 0,4 mm |
| N^1 | 700 | 700 |
| R^2 | 24,55 Ω | 25,62 Ω |
| L^3 | 51,43 mH | 55,22 mH |

¹ Wicklungszahl

² Gleichstromwiderstand

³ Induktivität

Für Messungen an Zellkontaktplatten wird die Kassette gegen eine PVC-Platte getauscht, die in der Mitte eine Vertiefung zur fixierten Probenaufnahme aufweist.

3.3.5 Aufmagnetisierung der Probe

Die Abmaße der Aufmagnetisierungsspule (schematisiert dargestellt in Abbildung 3.7) sind in Tabelle 3.2 aufgeführt. Die Spulen zur Messung der Ober- und Unterseite der Probe weisen aufgrund geometrischer Randbedingungen im MRX-Scanner leicht verschiedene Innenmaße auf. Bei der Anordnung aus Spule und Sensor liegt die empfindliche Achse des Fluxgates parallel zum Aufmagnetisierungsfeld, so dass dieses durch den Sensor detektiert wird. Die Sensoren bieten einen Messbereich von $\leq 150 \mu\text{T}$ und werden durch das Aufmagnetisierungsfeld übersteuert. Die Ausrichtung der magnetischen Momente der magnetischen Nanopartikel ist somit nicht detektierbar. Übersteigt die Flussdichte des Aufmagnetisierungsfelds die des Anregungsfelds im Fluxgate-Kern, so kann dieser nicht mehr periodisch in die Sättigung magnetisiert werden und das Fluxgate ist funktionsunfähig. Beim Referenzsensor FG A1 gilt dies ab einer Aufmagnetisierungsflussdichte von 4,3 mT in Luft, die Schwelle lässt sich über eine Vergrößerung des Primärstroms erhöhen. Nach Abschalten des Aufmagnetisierungsfelds wird der Fluxgatebetrieb nach einigen Perioden wieder hergestellt. Aufgrund dieses Zeitversatzes sind die ersten Momente der Relaxationskurve nicht messbar.

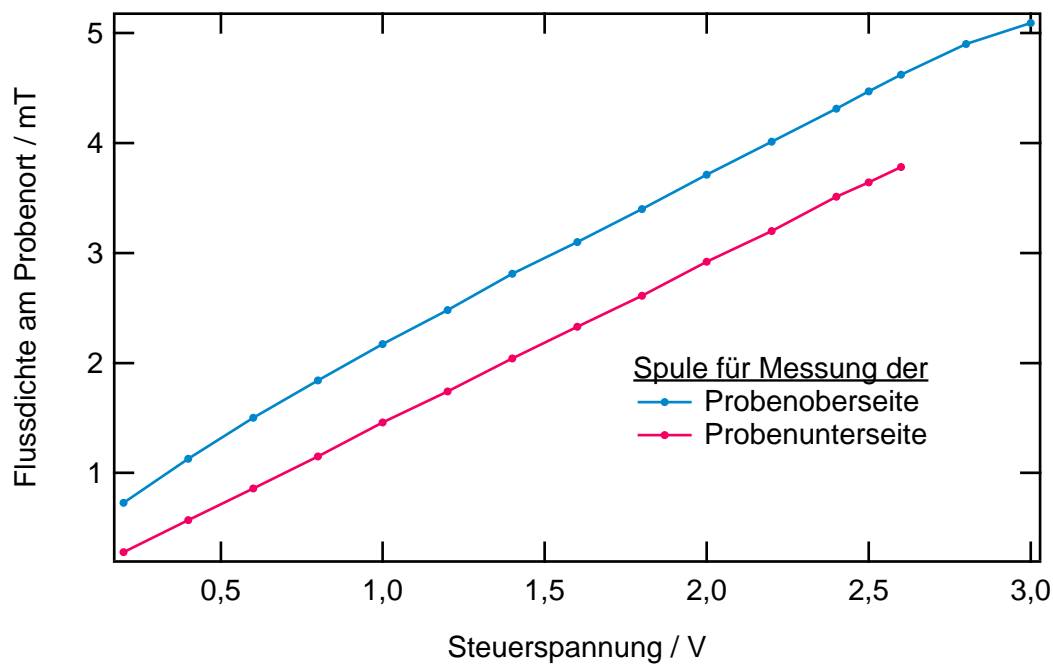


Abbildung 3.8: Feldstärke der beiden Aufmagnetisierungsspulen in Abhängigkeit der Steuerspannung (gemessen mit einer Hall-Sonde in einem Abstand von 3 mm zur Unterkante der Spule).

Zur Übersetzung des Aufmagnetisierungssignals in den Spulenstrom wird eine als Spannungs-/Strom-Wandler arbeitende Elektronik eingesetzt, die für das MRX-Forschungssystem in der Studienarbeit von Thorsten Uelsmann [96] entwickelt wurde und im MRX-Scanner übernommen werden konnte. Ihre Aufgabe ist das rasche Aufbauen des Spulenstroms und insbesondere dessen sprunghafte Abschaltung. Die Flussdichte des Aufmagnetisierungsfelds hängt von der am Rechner ausgegebenen Steuerspannung ab. Abbildung 3.8 zeigt die Flussdichte in Abhängigkeit der Steuerspannung, gemessen mit einer Hall-Sonde in einem Abstand von 3 mm zur Unterkante der Spule. Simon Winkelhaus hat in seiner Diplomarbeit [97] die Abschaltzeit im MRX-Scanner, bedingt durch die Induktivität der Aufmagnetisierungsspule, zu etwa 300 μs bestimmt (erzeugte Flussdichte 2,2 mT). Die Stromversorgung dieser Spulenelektronik wird von einer Akkuversorgung als Gleichspannung ohne störende Frequenzkomponenten bereitgestellt. Die Akkuversorgung beinhaltet zwei doppelte Akkusets (je eines für die positive und negative Versorgungsspannung) sowie integrierte Ladegeräte. Durch den Rechner gesteuert werden die Akkumulatoren zyklisch ge- bzw. entladen, so dass ein kontinuierlicher Betrieb möglich ist.

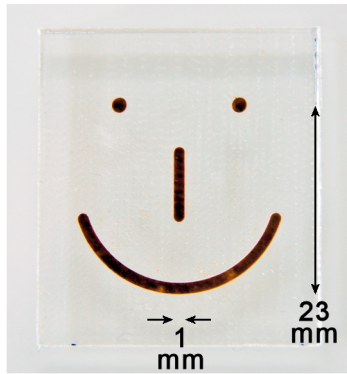


Abbildung 3.9: Fotografie der Referenzprobe.

Tabelle 3.3: Verwendete Füllmengen an magnetischen Nanopartikeln in der Referenzprobe.

| | je Kreis | gerade Linie | Bogen |
|------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| Volumen | 2 μL | 10 μL | 30 μL |
| Feststoffgehalt ¹ | 120 μg | 600 μg | 1800 μg |
| Eisengehalt | 65,1 μg | 325,6 μg | 976,9 μg |
| Anzahl Partikel ¹ | $26,4 \cdot 10^9$ | $132 \cdot 10^9$ | $396 \cdot 10^9$ |

¹ Herstellerangaben laut Datenblatt

3.3.6 Referenzprobe

Zur Charakterisierung des Systems dient eine Referenzprobe mit bekannter, stabiler Geometrie und scharf begrenzten Strukturen. Diese wurden mit einer Tiefe von 500 μm in eine Acrylglasplatte gefräst, mit immobilisierten magnetischen Nanopartikeln gefüllt und zum Schutz mit selbstklebender Folie abgedeckt. Zur Immobilisierung wurden die Nanopartikel in gesättigter Mannitol-Lösung gefriergetrocknet. Der beispielhaft gewählte stilisierte Gesichtszug (vgl. Abbildung 3.9) gestattet im Bereich der geraden Linie Aussagen zur örtlichen Auflösung. Auch ist hierfür der Bereich zwischen den beiden punktförmigen Elementen interessant. Hieran lassen sich aufgrund der geringen eingesetzten Menge an Nanopartikeln Aussagen zum Signal-zu-Rauschverhalten treffen. Die Referenzprobe wird üblicherweise mit einer Messfläche von 40x40 mm^2 und einem Messraster von 1 mm gemessen. Die Bewertung der Orts- und Feldauflösung erfolgt über die Bildzeile, die sich über die Mitte des geraden Balkens erstreckt. Sie wird als „mittlere Bildzeile“ bezeichnet und liegt (in Abhängigkeit des manuell bestimmten Anfangspunkts) zwischen 20 und 22 mm von der oberen Probenkante entfernt. Angaben zu den eingesetzten Volumina und Massen werden durch Tabelle 3.3 gegeben. Die magnetischen Nanopartikel wurden von der Firma chemicell GmbH [15] bezogen. Der Typ fluidMag-12/AS weist eine Polysaccharid-Hülle und einen Feststoffanteil von 60 mg/mL auf (Herstellerangabe). Zur Berechnung des Eisengehalts wurde angenommen, dass 75 % des Feststoffanteils aus Magnetit bestehen. Mittels MRX-Messungen hat Heim [53] das Maximum der Größenverteilung der verwendeten Partikelcharge bestimmt. Dieses beträgt für den Kerndurchmesser demnach 11,5 nm und für den hydrodynamischen Durchmesser inklusive der Hülle der Partikel in wässriger Umgebung 95,8 nm.

Die für mobile und immobile Partikel verschiedenen Relaxationszeitkonstanten lassen sich an den Relaxationskurven in Abbildung 3.10 nachvollziehen. Die Messungen wurden mit einem Probenvolumen von 150 μL der unverdünnten Stammsuspension mit dem MRX-

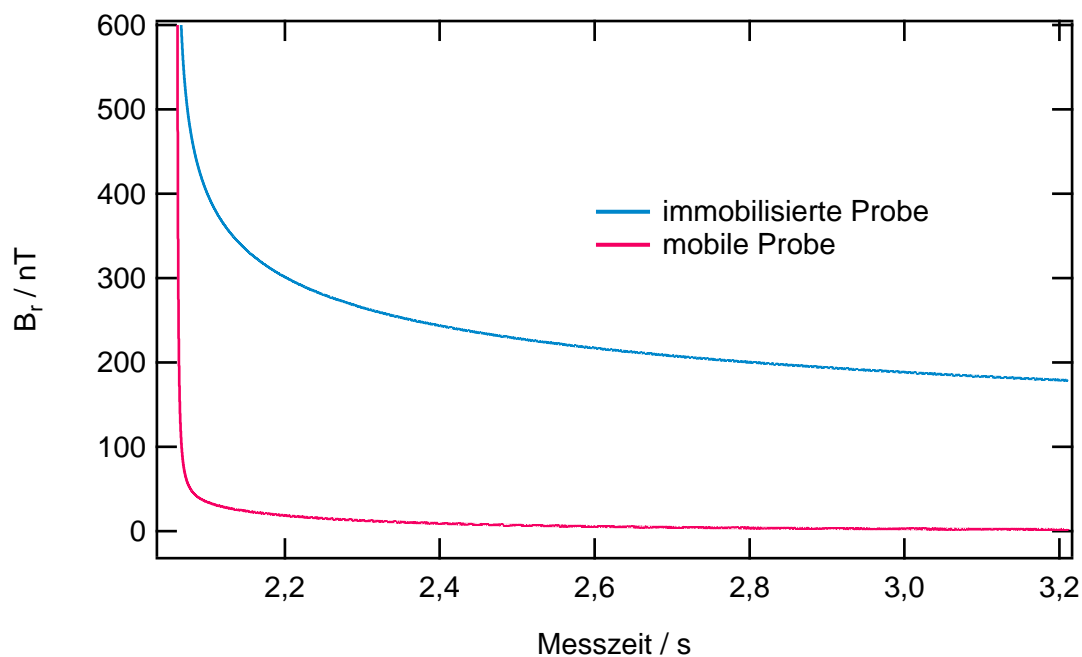


Abbildung 3.10: Vergleich der Relaxationskurven von mobilen und immobilisierten magnetischen Nanopartikeln (chemicell fluidMag-12/AS), gemessen mit dem MRX-Forschungssystem, $B_{\text{mag}}=2$ mT, $t_{\text{mag}}=2$ s, $t_{\text{mess}}=1,5$ s.

Forschungssystem durchgeführt (Aufmagnetisierungsfeld $B_{\text{mag}}=2$ mT, Aufmagnetisierungsdauer $t_{\text{mag}}=2$ s, Messzeit $t_{\text{mess}}=1,5$ s). Dieser Typ an Nanopartikeln eignet sich aufgrund der deutlich verschiedenen Zeitkonstanten für die Trennung von mobilen und immobilisierten Partikeln mit der Magnetrelaxometrie. Von den immobilisierten Partikeln sind dabei deutliche Signale zu erwarten.

3.3.7 Rechnersystem

Zur Durchführung und Auswertung von Messungen wird ein üblicher PC verwendet. Die Datenerfassung der Sensorsignale (und optional des Spulenstromverlaufs) übernimmt die Analog/Digital-Umsetzer-PCI-Erweiterungskarte PCI-4474 des Herstellers National Instruments [98]. Für die Ausgabe analoger und digitaler Signale wird vom gleichen Hersteller die Erweiterungskarte PCI-6733 verwendet. Zur Versorgung externer Geräte ist vom PC-Netzteil ein 12 V-Abgriff nach außen geführt.

3.3.8 Software und programmtechnischer Ablauf einer Messung

Software Für die Steuerung des Messablaufs, die Verarbeitung der Messdaten sowie zur Erzeugung der grafischen Darstellung und deren Analyse wurde eine Software entwickelt. Die Erstellung erfolgte in Igor Pro vom Hersteller WaveMetrics, einer Software zur wissen-

schaftlichen Datenverarbeitung mit einer Programmierschnittstelle mit C-ähnlicher Syntax in Version 6.22A [99]. Die erstellte Software bietet eine in Abbildung 3.11 dargestellte grafische Benutzeroberfläche, die sich in Bereiche zur Anzeige der Bildergebnisse, der aktuellen Relaxationskurve, textbezogener Informationen sowie einen Bereich zum Einstellen der Messparameter gliedert. Beispielhaft genannt seien Schaltflächen zur Positionierung des Verschiebetisches, Eingabefelder zum Festlegen von Rastermaß und Messfläche, der Zeitdauer für Aufmagnetisierung und Messung sowie der Anzahl an Mittelungen. Das Scanmäander ist umschaltbar vom standardmäßigen Hoch- auf das Querformat. Bei dem letztgenannten wird vermehrt die leistungsstärkere Querachse genutzt, die stärkere Störungen erzeugt. Eine detaillierte Bewertung der Störwirkung wird in Abschnitt 3.5.1 gegeben. Die Analyse der Messdaten umfasst Funktionen zur Anzeige von Höhenprofilen für Bildspalten bzw. -zeilen, kann Relaxationskurven zu Bildkoordinaten anzeigen und erlaubt die (nachträgliche) Bilderzeugung mit beliebigen Parametern. Da im Verschiebetisch keine Endschalter vorhanden sind, wird in der Software der Verfahrensweg der Kugelgewindenvorschübe überwacht. Für die Messung der eingelassenen Probenunterseite von Zellkontaktplatten lässt sich der Verfahrensweg auf den Bereich der Probenaussparung begrenzen, um einer Beschädigung des Magnetfeldsensors vorzubeugen.

Programmtechnischer Ablauf einer Messung In diesem Abschnitt wird der Ablauf einer 2D-MRX-Messung beschrieben. Eine Übersicht wird durch das Ablaufdiagramm in Abbildung 3.12 gegeben. Zu Beginn wird die aktuelle Messposition angefahren. Für die Positionierung des Verschiebetisches werden zwei Befehle genutzt. Die „Referenzfahrt zum Ursprung“ verfährt den Verschiebetisch zum Nullpunkt der Kugelgewindenvorschübe, der über einen Referenzschalter festgelegt ist. Von hier aus wird die aktuelle Position vom Schrittmotorcontroller über die Zahl der gefahrenen Schritte bestimmt. Alle weiteren Bewegungen werden mit dem Befehl „Relativfahrt“, bezogen auf die aktuelle Position, durchgeführt. Für eine geringe Beschleunigung der Probe und um das Messsystem nicht zum Schwingen anzuregen, sollten kleine Geschwindigkeiten im Bereich zwischen 50 und 150 Schritte/s gewählt werden. Während der Messung wird zwischen zwei Messpunkten um das Rastermaß verfahren, es beträgt im Standardfall 1 mm. Die Scanfläche wird mäanderförmig durchlaufen.

Zur Durchführung der Magnetrelaxometrie-Messung wird ein Rechtecksignal über die Digital/Analog-Umsetzer-Karte an die Spulenelektronik ausgegeben. Diese setzt das Spannungssignal in einen Strom durch die Aufmagnetisierungsspule um. Gleichzeitig wird die Datenaufnahme des Sensorsignals über die Analog/Digital-Umsetzer-Karte mit einer Abtastrate von 100 kHz gestartet. Nach Ablauf der vorgegebenen Aufmagnetisierungszeit wird der Spulenstrom sprunghaft abgeschaltet und die Relaxationskurve detektiert. Als Standardwerte werden jeweils 750 ms zur Aufmagnetisierung sowie zur Relaxationskurvenmessung verwen-

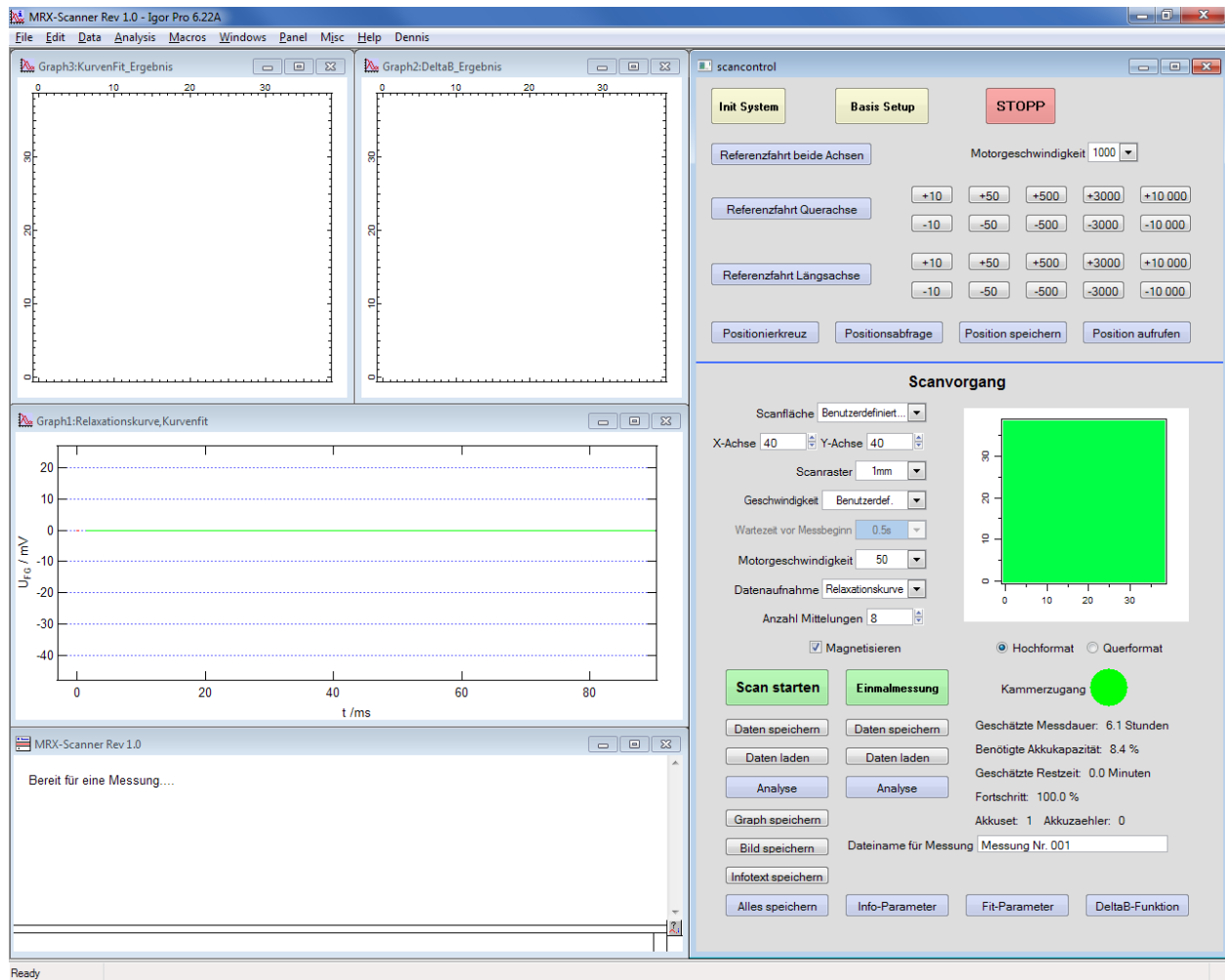


Abbildung 3.11: Bildschirmfoto der Benutzeroberfläche der MRX-Scanner-Software.

det. Eine Untersuchung zum Einfluss der Mess- und Aufmagnetisierungszeit auf die Leistungsfähigkeit des Systems wird in Kapitel 3.5 gegeben. Aufgrund der Übersteuerung des parallel zum Aufmagnetisierungsfeld angeordneten Magnetfeldsensors enthält das während der Aufmagnetisierung aufgenommene Signal keine verwertbaren Daten (vgl. dazu den konstanten Bereich des vollausgesteuerten Sensors in Abbildung 3.13, linker Bereich). Dieser Teil der Messkurve kann verworfen werden. Nach dem sprunghaften Abschalten des Aufmagnetisierungsfelds fällt die Amplitude des Sensorsignals von ca. 10 V auf Werte < 1 V ab. Die Messkurve wird von einem Algorithmus auf eine fallende Flanke mit einstellbarer Mindesthöhe untersucht. Hierzu wird die Amplitudendifferenz von zwei (über 50 Samples gemittelten) Messwerten betrachtet, die 500 μs auseinander liegen. Ist die als Schwellenwert bezeichnete Amplitudendifferenz (Standardwert 0,7 V) gefunden, werden alle vor dem ersten Punkt liegenden Samples aus der Datenkurve entfernt (vgl. Abbildung 3.13). Diese Software-

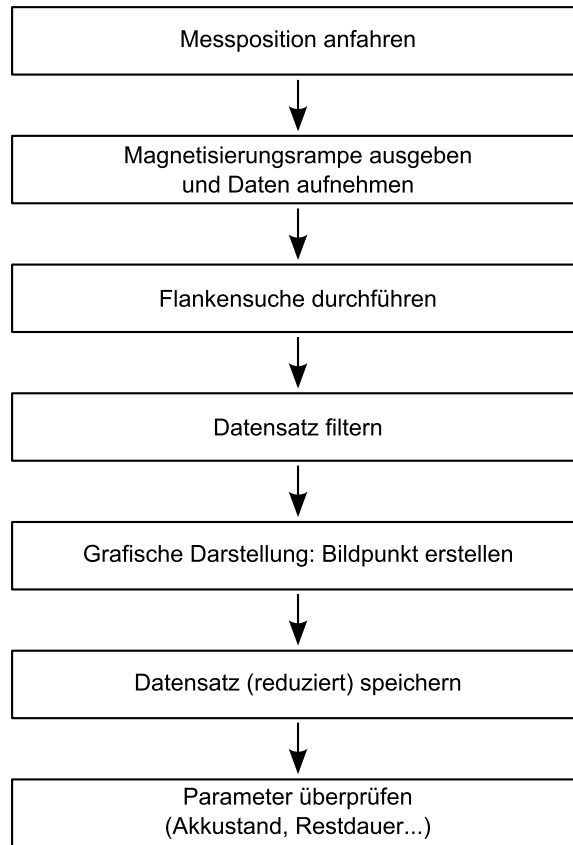


Abbildung 3.12: Schematisches Ablaufdiagramm einer MRX-Messung.

Triggerung sorgt dafür, dass aufeinanderfolgende Mittelungen zeitlich synchronisiert werden. Die Methode hat sich gegenüber einem Hardware-Trigger als zuverlässiger erwiesen.

Da die im Kapitel 3.4.1 beschriebene ΔB -Methode zur Bildgewinnung empfindlich auf Amplitudenschwankungen reagiert, werden im Detektionssignal verbliebene 50 Hz-Störsignale durch einen schmalbandigen kaskadierten IIR-Kerbfiler unterdrückt. Die obere Grenzfrequenz des Analog/Digital-Umsetzers beträgt 50 kHz und im Spektrum des Sensorsignals sind noch die Anregungsfrequenz (16 kHz) und deren Harmonische enthalten. Zur Unterdrückung dieser Komponenten (und anderer höherer Störfrequenzen), wird das Signal an einem FIR-Tiefpass mit Hanning-Fenster und einer Grenzfrequenz von 3 kHz gefiltert. Sein Amplitudengang wurde so gewählt, dass sich eine möglichst hohe Unterdrückung der Harmonischen des Fluxgate-Anregungssignals ergibt (vgl. Abbildung 3.14).

Aus den gefilterten Messdaten wird ein Bildpunkt für die grafische Darstellung berechnet, bei der die Konzentration an magnetischen Nanopartikeln am Messort in einem Amplitudenwert ausgedrückt wird. Dabei ist eine Trennung zwischen mobilen und immobilisierten Nanopartikeln möglich. Die beiden in dieser Arbeit verwendeten Methoden werden in Kapitel 3.4.1 betrachtet. Die erstellten Bilder lassen sich in einer Grauwert- oder Falschfarbendarstellung anzeigen. Die Grauwertdarstellung ist zu bevorzugen, denn bei einer Falschfarbendarstellung

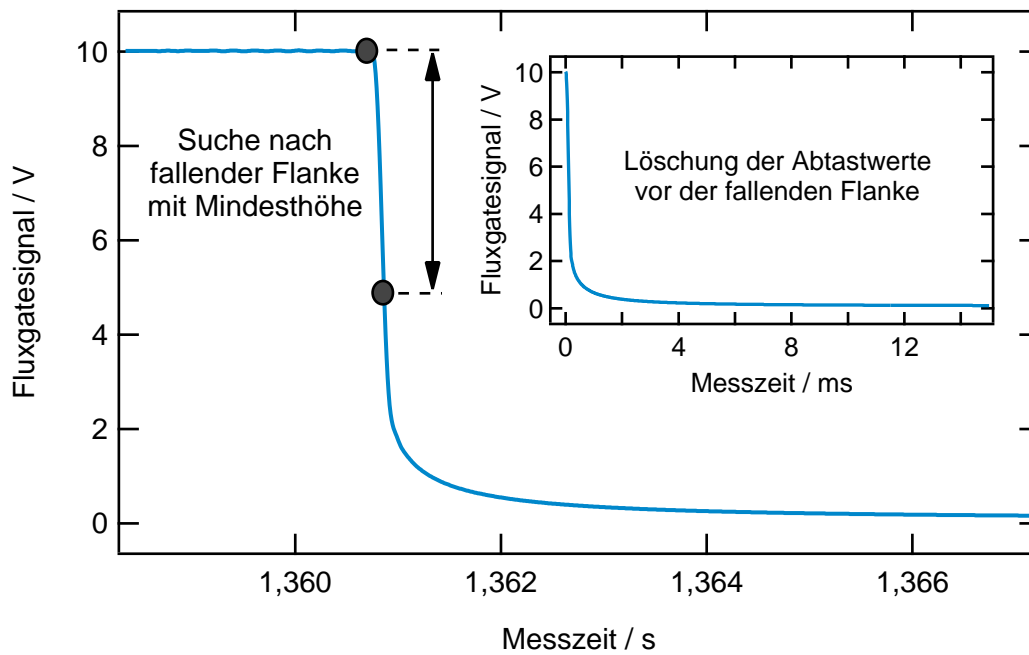


Abbildung 3.13: Schematische Darstellung des Funktionsprinzips der Flankendetektion.

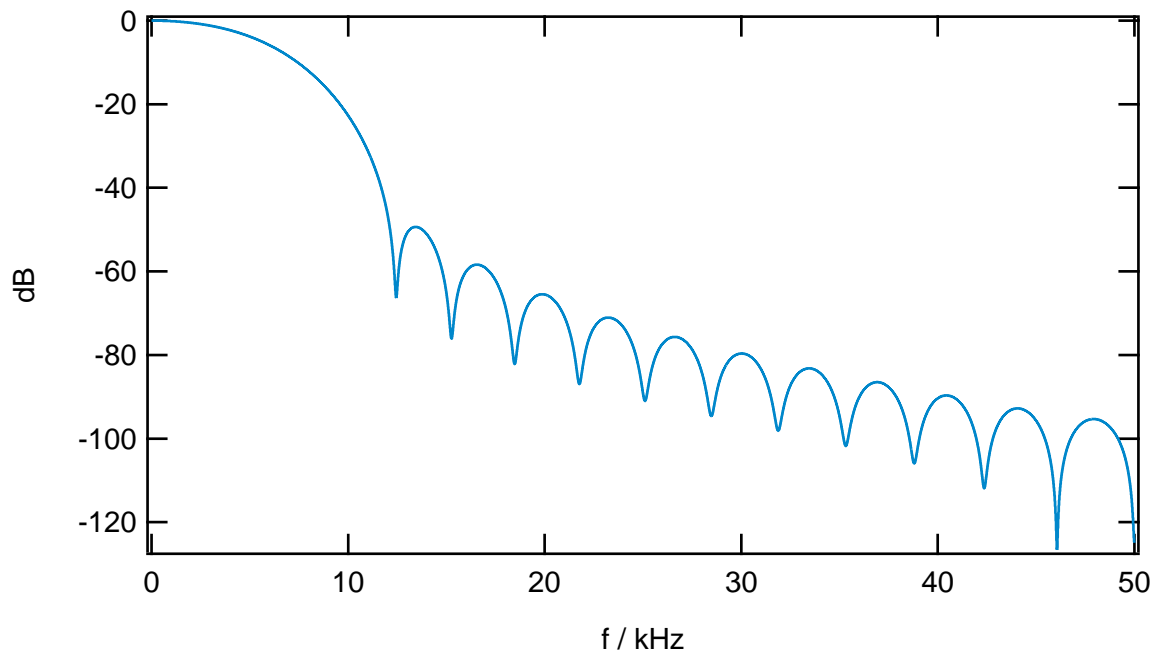


Abbildung 3.14: Amplitudengang des FIR-Tiefpass-Filters mit einer Grenzfrequenz von 3 kHz mit Unterdrückung der Harmonischen des Fluxgate-Anregungssignals.

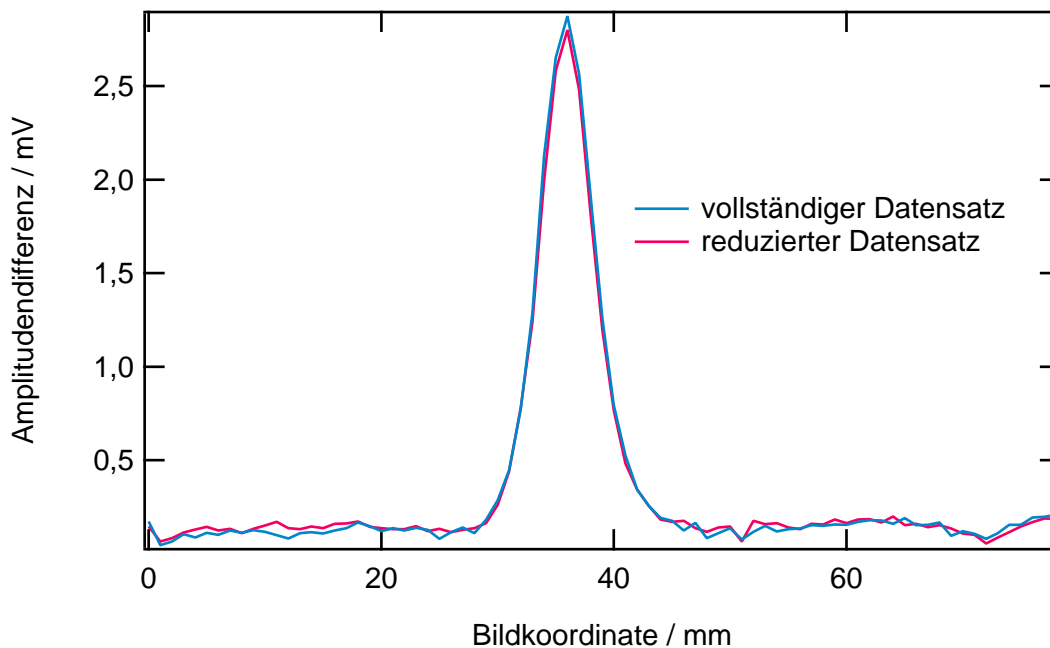


Abbildung 3.15: Höhenprofil der grafischen Darstellung der mittleren Probenzeile der Referenzprobe, erstellt aus vollständigem und aus auf 1/100 reduziertem Datensatz.

können nahe beieinander liegende Amplitudenwerte zu unterschiedlichen Farben führen und den Bildeindruck verfälschen.

Zur möglichen Datenkompression wird die Relaxationskurve abgetastet und nur jeder hundertste Wert abgespeichert, die Abtastrate also auf 1 kHz reduziert. Obwohl keine Anti-Aliasing-Filterung vorgenommen wird, haben Praxisversuche gezeigt, dass die Informationsunterschiede zwischen den originalen und den reduzierten Daten nur gering sind. Zur Veranschaulichung sind in Abbildung 3.15 zwei Höhenprofile der grafischen Darstellung einer Messung der Referenzprobe erstellt (mittlere Bildzeile), die zum einen aus dem vollständigen Datensatz und zum anderen aus dem auf $\frac{1}{100}$ reduzierten Datensatz errechnet sind.

Der Messzyklus schließt mit der Berechnung von Parametern wie der erwarteten Restzeit oder dem geschätzten Akkuverbrauch. Die Akkusets werden nach jeweils 10.000 Einzelmessungen zwischen den Zuständen „Laden“ und „Messen“ umgeschaltet. Dies entspricht nur einer moderaten Entladung, hält jedoch die Akkuspannung so konstant, dass beim Umschalten keine Änderungen der Sensor-Betriebsparameter auftreten.

3.4 Messdatenverarbeitung

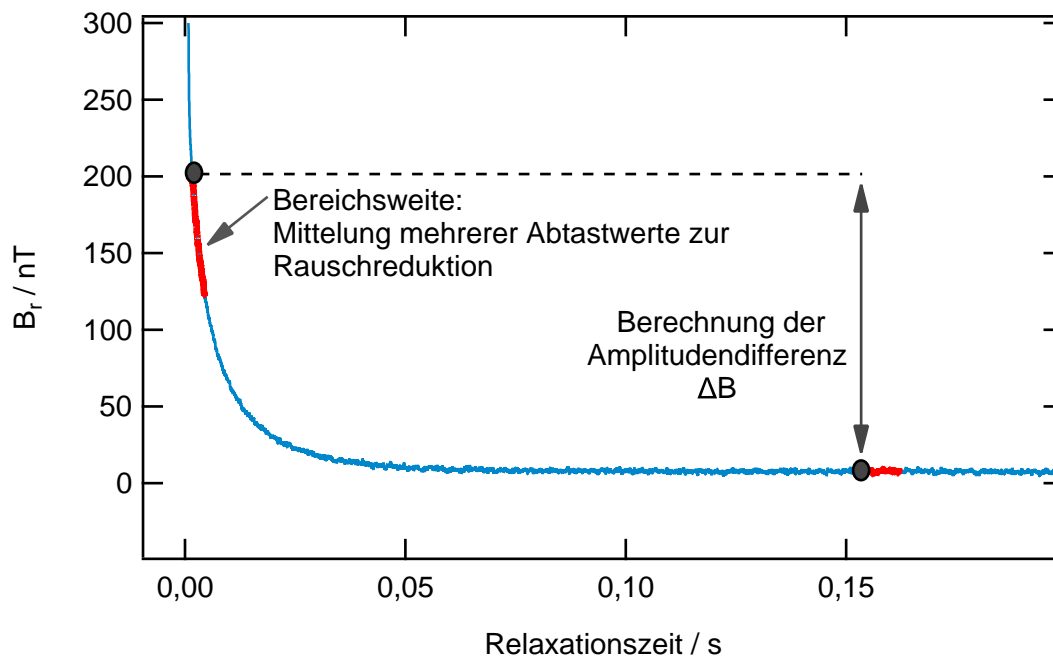
In diesem Abschnitt wird beschrieben, wie die aufgenommenen Messdaten zur Analyse und Auswertung verarbeitet werden.

3.4.1 Grafische Darstellung

Die grafische Darstellung übersetzt die in der Relaxationskurve enthaltene Information über die Konzentration an magnetischen Nanopartikeln am aktuellen Messort in einen Amplitudenwert. Dieser bildet den Helligkeitswert eines Bildpunkts von einem Rasterbild, das die Konzentrationsverteilung von magnetischen Nanopartikeln über der Messfläche darstellt. Die Fähigkeit des MRX-Verfahrens zur messtechnischen Trennung von immobilisierten und mobilen Nanopartikeln wird dabei fortgeführt. In dieser Arbeit wurden zwei verschiedene Ansätze zur Bilderzeugung angewendet, die im Folgenden beschrieben werden. Dies sind die ΔB -Methode sowie der komplexere Kurvenfit, der auf einem phänomenologischen Modell basiert.

Die ΔB -Methode

Werden magnetische Nanopartikel mit gleichen physikalischen Eigenschaften, aber unterschiedlichen Konzentrationen, in einem konstanten Probenvolumen mittels Magnetrelaxometrie gemessen, so gleichen sich die Relaxationskurven in ihrem Verlauf, weisen jedoch verschiedene Amplituden auf. Durch einen Vergleich der Amplitudenwerte zu einem festen Zeitpunkt lassen sich Informationen über die Konzentration an Nanopartikeln erhalten. Dies ist Gegenstand der ΔB -Methode. Ein einzelnes Sample der Relaxationskurve ist als Helligkeitswert ungeeignet, denn Fluktuationen des Umgebungs-Restfelds und Temperatureffekte führen zu Signal-Offsets. Diese Schwankungen lassen sich unterdrücken, wenn die Differenz zweier fester Samplewerte auf der Relaxationskurve zur Bildpunktformung genutzt wird (vgl. Abbildung 3.16). Die Relaxationskurve ist mit Rauschen behaftet, so dass aufeinanderfolgende Einzelmessungen unterschiedliche Ergebnisse produzieren. Das Rauschen lässt sich durch Mittelungen der Relaxationskurve reduzieren. Ein weiterer Ansatz ist die Bildung des Mittelwerts aus einigen aufeinanderfolgenden Samples der Relaxationskurve (vgl. Abbildung 3.16). Zur grafischen Darstellung werden die Amplitudendifferenzen der gesamten Messfläche histogrammähnlich Grauwertklassen zugeordnet, eine typische Auflösung von 8 Bit ermöglicht 256 verschiedene Helligkeitsstufen. Zur quantitativen Analyse bieten die berechneten Differenzwerte eine höhere Auflösung. Höhenprofile einzelner Bildspalten oder -zeilen aus den Amplitudendifferenzen erlauben Aussagen zur Partikelkonzentration, zur örtlichen Auflösung und zum Signal-zu-Rauschverhältnis des Signals zum Bildhintergrund, den Leerstellen in der Probe. Zum Auflösungsvergleich ähnlicher Sensoren lässt sich das Integral über die Kurve bilden und die Fläche unter den Kurven vergleichen. Ein Maß für das Bildrauschen lässt sich aus der Stabilität der Messwerte gewinnen. Hierzu wird ein Schwankungswert als Summe der Beträge der Differenzen zwischen der Amplitude einer Reihe aufeinanderfolgender Messwerte definiert.



Abbildungung 3.16: Schematische Darstellung des Funktionsprinzips der ΔB -Methode mit Mittelung von Amplitudenwerten (Bereichsweite).

Einfluss der ΔB -Parameter auf die Bildgewinnung

Bei der ΔB -Methode sind drei Parameter relevant: der Startpunkt, der Endpunkt und die Bereichsweite. Je früher der Startpunkt gesetzt wird, desto höher ist das detektierte Signal. Ein zu früher Startpunkt kann Restanteile der fallenden Flanke des Aufmagnetisierungsfelds detektieren. Wenn der Startpunkt nach Abschluss der schnelleren Brown-Relaxation der mobilen Partikel gesetzt ist, so ist eine bildhafte Trennung von mobilen und gebundenen Nanopartikeln möglich (vgl. Beispielrelaxationskurven in Abschnitt 3.3.6). Die Lage des Endpunkts sollte mit der Messdauer korrespondieren, um ein großes Signal zu erhalten. Die Bereichsweite dient der Berechnung eines Durchschnittswerts aus benachbarten Abtastwerten (vgl. Abbildung 3.16). Sie ermöglicht eine Rauschreduktion und Störungsunterdrückung. Bei zeitkritischen Messungen kann sie als Alternative zur Mittelung der Relaxationskurven betrachtet werden und Messzeit sparen. Durch den Verlauf der Relaxationskurve wird durch eine große Bereichsweite das Signal reduziert und das Signal-zu-Rauschverhältnis verkleinert. In diesem Abschnitt wird der Einfluss des Startpunkts und der Bereichsweite auf die örtliche Auflösung und das Signal-zu-Rauschverhältnis der Bildergebnisse untersucht. Dazu wurden eine Messung an der Referenzprobe (vgl. Abschnitt 3.3.6) mit den Standardeinstellungen durchgeführt und verschiedene ΔB -Parameter aus denselben Messdaten zur Bildgewinnung verwendet. Der Endpunkt wurde an das Ende der Messzeit gesetzt (750 ms, abzüglich der Bereichsweite). Aufgrund der Abhängigkeit der Relaxationszeitkonstanten von der Größen-

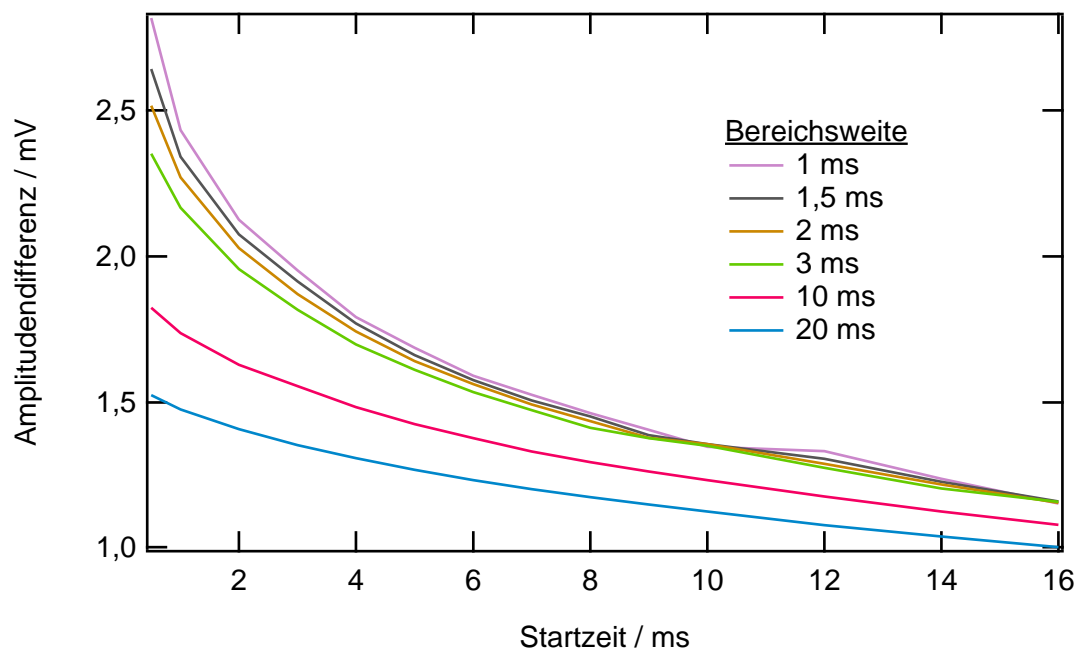


Abbildung 3.17: Einfluss der ΔB -Parameter Bereichsweite und Start(zeit)punkt auf die berechnete Amplitudendifferenz am Beispiel der Referenzprobe (vgl. Abschnitt 3.3.6), Endpunkt 750 ms abzüglich der Bereichsweite.

verteilung der Partikel ist die Messung zunächst nur für den Partikeltyp der Referenzprobe gültig.

In Abbildung 3.17 ist die maximale Amplitudendifferenz der erzeugten Graphen für verschiedene Bereichsweiten über dem Startpunkt dargestellt (Mittlere Spalte der mittleren Bildzeile Nr. 20 der Referenzprobe). Spätere Startpunkte und längere Bereichsweiten führen gemäß des Relaxationskurvenverlaufes zu kleineren Signalen. Der Signalarückgang bei späterem Startpunkt ist aufgrund der steilen Flanke der Relaxationskurve umso größer, je weniger Abtastwerte zur Berechnung herangezogen werden. Der Signalverlust zwischen 0,5 ms und 2 ms beträgt 25 % bei einer Bereichsweite von 1 ms und nur 8 % bei einer Bereichsweite von 20 ms. Ist beispielhaft zur Trennung mobiler und gebundener Nanopartikel ein Startpunkt von 4 ms erforderlich, so beträgt der Signalverlust bei einer Bereichsweite von 1 ms 36 % gegenüber einem Startpunkt von 0,5 ms. Die Kurve der Bereichsweite von 1 ms zeigt einen unruhigen Verlauf, hier ist der Einfluss von Störgrößen am stärksten.

Abbildung 3.18 zeigt die eingeschlossene Kurvenfläche für verschiedene Bereichsweiten und Startpunkte. Der früheste Startpunkt von 0,5 ms zeigt die größten Kurvenflächen, die für kurze Bereichsweiten stark ansteigen. Ein Startpunkt von 1 ms zeigt bereits deutlich kleinere Bildflächen. Der früheste Startzeitpunkt enthält offensichtlich noch Restkomponenten des Anregungsfelds bzw. abklingende Wirbelstromfelder aus nahe gelegenen Metallteilen und sollte nicht zur Bilderzeugung genutzt werden. Da damit erst eine Startpunktwahl ab 1 ms

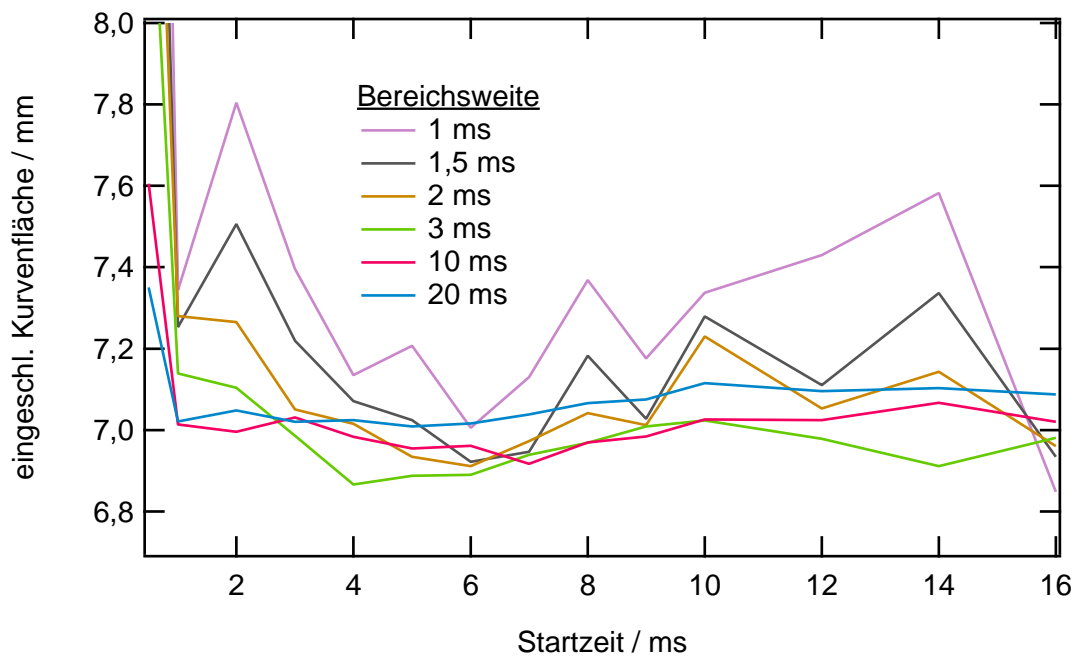


Abbildung 3.18: Einfluss der ΔB -Parameter Bereichsweite und Start(zeit)punkt auf die eingeschlossene Kurvenfläche (komplette mittlere Probenzeile).

sinnvoll erscheint, ist zur Erhöhung des Signal-zu-Rauschabstands eine Reduktion der Sensorbandbreite auf 1 bis 1,5 kHz möglich. Die Kurvenverläufe der großen Bereichsweiten zeigen einen geradlinigeren Verlauf als die der kleineren Bereichsweiten, die aufgrund einer kleineren Anzahl an gemittelten Samples noch stärkere Störsignale beinhalten. Die Abweichungen resultieren aus Rauschbeiträgen in den Bildbereichen ohne Nanopartikel. Da die Änderung des Startwerts und der Bereichsweite nur die Signalamplitude beeinflussen, bleibt die örtliche Auflösung in den Bereichen mit Nanopartikeln unverändert.

Zusammengefasst ist ein Kompromiss aus Signalhöhe und Rauschreduktion zu wählen. In der Praxis bietet sich ein Startwert von 1 ms kombiniert mit einer Bereichsweite von 10 ms an.

Anwendung der ΔB -Methode zur grafischen Trennung mobiler und immobilisierter Nanopartikel

In diesem Abschnitt wird die Fähigkeit der ΔB -Methode, immobilisierte magnetische Nanopartikel grafisch von mobilen magnetischen Nanopartikeln getrennt darzustellen, experimentell gezeigt. Die bildhafte Trennung ist abhängig von der Wahl des Startpunkts. Liegt dieser unmittelbar nach der fallenden Magnetfeldflanke, so werden Signale von mobilen und immobilisierten Partikeln gleichzeitig erfasst und die gesamte Verteilung an magnetischen Nanopartikeln der Probe wird reproduziert. Ist der Startpunkt so gewählt, dass die Rela-

Tabelle 3.4: Probenansatz zur bildhaften Trennung immobilisierter von mobilen Nanopartikeln, Partikeltyp chemicell fluidMag-12/AS, vgl. Abschnitt 3.3.6.

| Gefäß | Beweglichkeit | Volumen |
|-------|---------------|--|
| 1 | immobilisiert | 150 μL Stammsuspension |
| 2 | mobil | 150 μL Stammsuspension |
| 3 | immobilisiert | 75 μL Stammsuspension + 75 μL Wasser |

xation mobiler Partikel bereits abgeschlossen ist, dann werden nur Signale der langsamer relaxierenden immobilisierten Partikel detektiert und im Bild isoliert dargestellt. Hierfür sind Nanopartikel mit einer schmalen Größenverteilung und kleiner Agglomeratbildung nötig. Die mobilen Partikel müssen eine deutlich kleinere Zeitkonstante aufweisen als die immobilisierten. Drei Mikrotitergefäße (Bodendurchmesser 8 mm) wurden gemäß Tabelle 3.4 jeweils mit mobilen oder immobilisierten magnetischen Nanopartikeln vorbereitet. Die Immobilisierung erfolgte durch Gefriertrocknung in gesättigter Mannitol-Lösung. Der Partikeltyp entspricht dem der Referenzprobe (chemicell fluidMAG-12/AS, vgl. Abschnitt 3.3.6), die Relaxationskurven zeigen deutlich unterschiedliche Zeitkonstanten für mobile und immobilisierte Partikel. Zur Messung wurden die drei Gefäße in einer Reihe angeordnet, die mobilen Partikel befanden sich im mittleren Gefäß. Wird auf die mit dem MRX-Scanner gewonnenen Messergebnisse die ΔB -Methode zur Bilderzeugung angewendet und der Startpunkt zur Amplitudendifferenz-Berechnung früh bei 1 ms gewählt, so werden alle drei Gefäße in der grafischen Darstellung abgebildet (vgl. Abbildung 3.19 (i)). Die verschiedenen Probenkonzentrationen sind durch Amplitudenabstufungen nachvollziehbar. Die Intensität der mobilen Partikel ist von der Wahl des Startpunkts abhängig. Wird dieser bei 22 ms gesetzt, so werden in der grafischen Darstellung nahezu nur Signale an den äußeren Gefäßpositionen gezeigt (vgl. Abbildung 3.19 (ii)). Das geringe Signal im Bereich des Gefäßes mit mobilen Nanopartikeln kann von großen, langsam relaxierenden Agglomeraten oder von am Gefäßboden durch Sedimentation immobilisierten Partikeln stammen. Die Amplitude der immobilisierten Partikel ist kleiner als bei einem frühen Startpunkt, was die Detektion geringerer Mengen erschwert (vgl. vorigen Abschnitt). Hier wären Partikel wünschenswert, die im mobilen Zustand noch schneller relaxieren, so dass zur bildhaften Trennung eine frühere Startpunktwahl genügt.

Bildgewinnung mittels Kurvenfit der Modellfunktionen

Die Bildgewinnung mittels Kurvenfit wendet das Modell aus Abschnitt 1.1.5 an. Bedingt durch die Bandbreite der Fluxgates und der in Abschnitt 3.3 diskutierten Abfallzeit des Aufmagnetisierungsfelds sowie den abklingenden Wirbelstromfeldern in Metallteilen, ent-

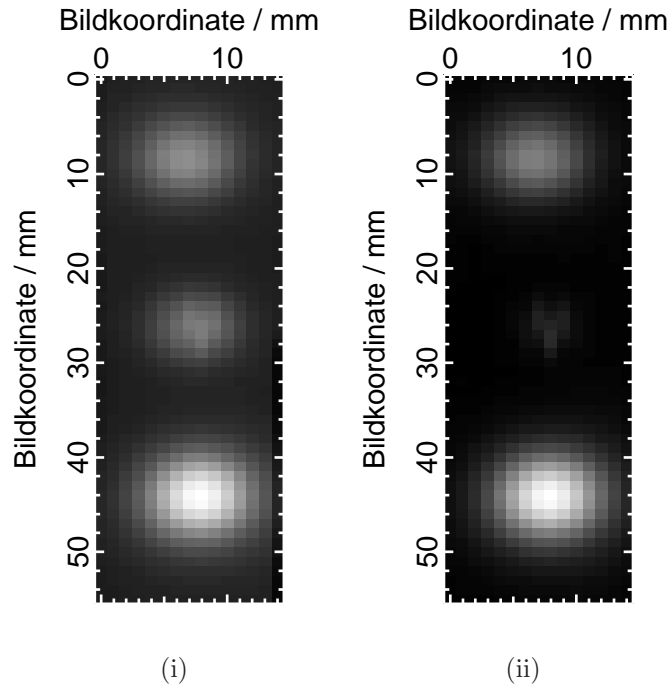


Abbildung 3.19: Messergebnis der Probenanordnung mit ΔB -Methode (i) mobile und immobilisierte Partikel (Startwert 1 ms), (ii) immobilisierte Partikel (Startwert 22 ms).

steht bei Messungen mit dem MRX-Scanner auch bei Abwesenheit von magnetischen Nanopartikeln stets ein abklingendes Signal ähnlich einer Relaxationskurve. Damit dies nicht beim Kurvenfit zu Verfälschungen führt, wurde das Modell aus Gleichung 1.18 um einen weiteren exponentiellen Term erweitert, der das Hintergrundsignal des Messsystems beschreibt:

$$B_r(t) = B_{\text{off}} + B_{\text{HG}} \cdot \exp\left[-\frac{t}{\tau_{\text{HG}}}\right] + B_{\text{ungeb}} \cdot \exp\left[-\left(\frac{t}{\tau_{\text{ungeb}}}\right)^\beta\right] + B_{\text{geb}} \cdot \ln\left(1 + \frac{\tau_{\text{geb}}}{t}\right). \quad (3.1)$$

Die Parameter τ_{HG} und B_{HG} wurden aus einem Kurvenfit einer Leermessung gewonnen und als Konstanten in das Modell übernommen. Beim Kurvenfit wird die Funktionsgleichung durch Parametervariation dem Verlauf der Messdaten angenähert. Der verwendete Algorithmus basiert auf dem Levenberg-Marquardt-Algorithmus und nutzt die Methode der kleinsten Fehlerquadrate. Die charakteristischen Zeitkonstanten τ_{geb} und τ_{ungeb} werden aus Einzelmessungen mobiler bzw. gebundener Partikel gewonnen und als Konstanten dem Modell zugefügt, so dass einzig die Parameter B_{ungeb} , B_{geb} und B_{off} als Variablen verbleiben. B_{off} enthält Hintergrundsignale von Umgebungsfeldern. Die Parameter B_{geb} und B_{ungeb} geben Aussagen über die relative Konzentration an mobilen und gebundenen Partikeln und können zur Formung von zwei grafischen Darstellungen dienen, die jeweils die gebundenen und die mobilen Partikel isoliert darstellen. Der Kurvenfit und die ΔB -Methode können

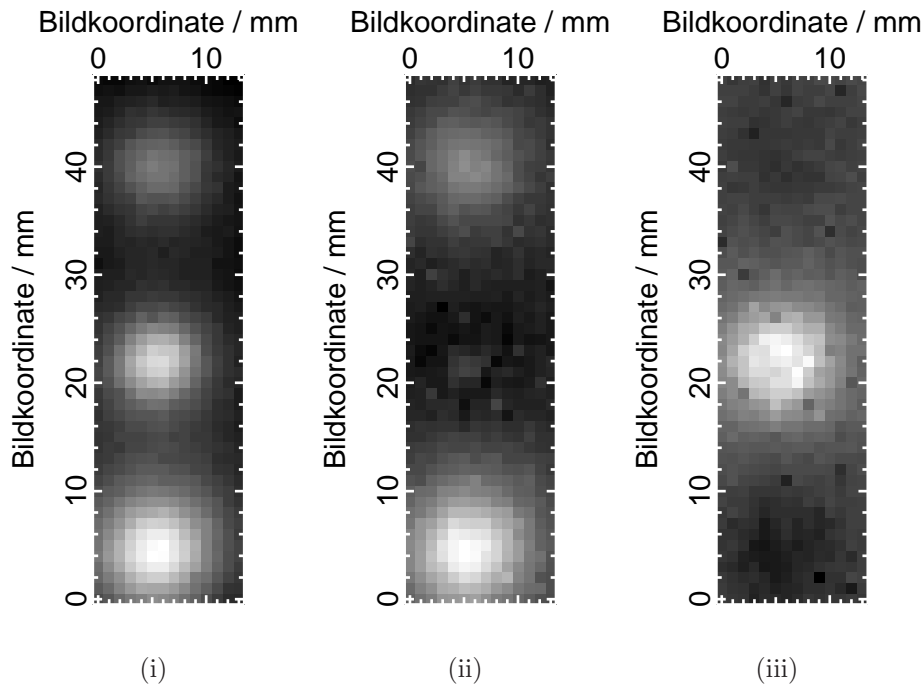


Abbildung 3.20: Messergebnis der Probenanordnung erstellt mit (i) der ΔB -Methode und mit dem Kurvenfit: (ii) immobilisierte Partikel (B_{geb}), (iii) mobile Partikel (B_{ungeb}) (gemäß [100]).

parallel genutzt werden, so dass in einem weiteren Bild beide Bindungszustände simultan darstellbar sind.

Anwendung des Kurvenfits zur grafischen Trennung mobiler und immobilisierter Nanopartikel

Der bereits bei der grafischen Trennung mit der ΔB -Methode eingesetzte Experimentaufbau wurde auch bei der Trennung mobiler und immobilisierter magnetischer Nanopartikel mit dem Kurvenfit verwendet. Die charakteristischen Zeitkonstanten τ_{geb} und τ_{ungeb} für die Nanopartikel sowie B_{HG} und τ_{HG} für das Messsystem wurden aus Einzelmessungen bzw. aus einer Leermessung bestimmt. Mit den drei Probengefäßen wurde eine 2D-MRX-Messung durchgeführt und diese mit dem Kurvenfit ausgewertet. Im Ergebnis zeigt Abbildung 3.20 (i) - zunächst erstellt mit der ΔB -Methode (Startwert und Bereichsweite jeweils 1 ms) - beide Partikeltypen gleichzeitig, Abbildung 3.20 (ii) basierend auf der Amplitude der ln-Funktion B_{geb} zeigt nur die immobilisierten Partikel, während Abbildung 3.20 (iii) basierend auf der Amplitude der exponentiellen Funktion B_{ungeb} nur die mobilen Partikel zeigt. Im Unterschied zum Kurvenfit sind mit der ΔB -Methode die mobilen Partikel nicht (ohne zusätzliche Rechenschritte) eigenständig darstellbar.

3.4.2 Auflösungssteigerung durch Dekonvolution

Die grafischen Scanresultate weisen eine durch den Sensoraufbau bedingte Unschärfe auf. Gegenüber dem Messraster wird ein deutlich größerer Probenbereich aufmagnetisiert. Durch die starke Flusskonzentrierung des hochpermeablen Sensorkerns koppelt am Messpunkt magnetischer Fluss von Nachbarbereichen in den Sensor ein und erzeugt ein Messsignal. Dies verringert die örtliche Auflösung. Die Antwort des Systems auf eine punktförmige Probe ist eine flächige kreisförmige Abbildung, deren Intensität zu den Randbereichen abnimmt. Sie wird als Punktspreizfunktion (PSF) bezeichnet. Ein jeder Bildpunkt der idealen Probenreproduktion erscheint im Scanergebnis gewichtet mit der PSF des Sensors. Mathematisch betrachtet liegt eine Faltung $f = g \star h$ zwischen dem idealen Ergebnis g und der PSF h vor. Die Faltung entspricht im Frequenzbereich einer Multiplikation und kann bei Kenntnis der PSF wieder rückgängig gemacht werden: $f = g \star h \quad \circ \longrightarrow \bullet \quad \hat{f} = \hat{g} \cdot \hat{h} \rightarrow \hat{g} = \hat{f} / \hat{h}$. Dies wird als Dekonvolution bezeichnet und ist ein Standardverfahren im Bereich der Bildverarbeitung, vor allem in der Mikroskopie [101]. Die reale gemessene PSF ist mit stochastischem Rauschen behaftet. Daher werden Rekonstruktionsalgorithmen verwendet, die eine Annäherung an die reale PSF errechnen. Die Dekonvolution ist auch beim MRX-Scanner anwendbar. Die PSF ist hier invariant auf der Scanfläche. Die Bestimmung der PSF erfolgt mit einer Probe, die einen Kompromiss aus einer möglichst kleinen Belegungsfläche und einem hinreichend hohen Signal-zu-Rauschabstand bei der Messung darstellt. Die mit dem Referenzsensor in Vorversuchen erstellte Probe weist eine zentrische Bohrung (\varnothing 2 mm, Tiefe 2 mm) auf, die in eine Kunststoffplatte eingebracht und mit 5 μ L an gefriergetrockneten magnetischen Nanopartikeln gefüllt wurde (Typ fluidMAG-12/AS, chemicell GmbH, vgl. Abschnitt 3.3.6). Diese Probe wurde für Vergleichszwecke beibehalten, die Dipolfeld-optimierten Sensoren können jedoch auch mit einer PSF-Probe mit dem halben Durchmesser charakterisiert werden. Für die Dekonvolution der Messdaten wurde die frei verfügbare Software ImageJ [102] in Kombination mit dem Dekonvolutions-Plug-In „Parallel Iterative Deconvolution“ [103, 104] verwendet. Das Plug-In nimmt die Dekonvolution einer Eingangs-Bilddatei über eine bildhafte PSF in einem iterativen Prozess unter Zuhilfenahme von Rekonstruktionsalgorithmen vor. Hierfür wurde „Modified Residual Norm Steepest Descent (MRNSD)“ gewählt [104]. Diese Methode sichert eine positive mathematische Lösung, die für Bilddaten mit vielen Pixelwerten nahe Null vorteilhaft ist. Die PSF nimmt am Randbereich den Wert Null an, daher wurde die Randbedingung „Zero“ gewählt.

Abbildung 3.21 (i) zeigt das unbearbeitete Scanergebnis der Beispielprobe mit einem Scanraster von 1 mm (Sensor FG C). Mit Hilfe der Punktspreizfunktion (Abbildung 3.21 (iii)) wurde die Entfaltung vorgenommen. Das entfaltete Ergebnis mit verbesserter Ortsauflösung zeigt Abbildung 3.21 (ii). Zur Verdeutlichung ist die jeweilige Bildzeile 15 als Höhenprofil

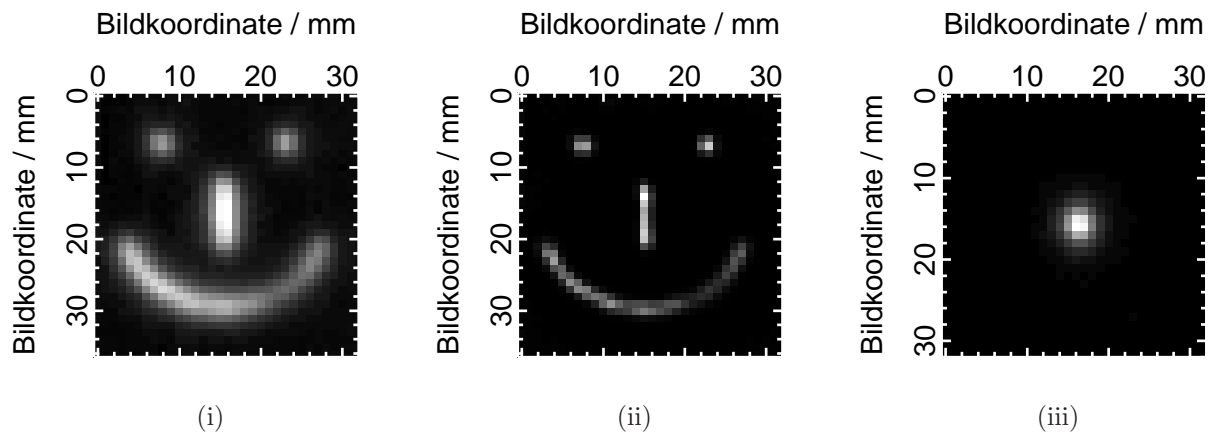


Abbildung 3.21: Grafische Darstellung der Verbesserung der örtlichen Auflösung durch Entfaltung: (i) Rohdaten, (ii) entfaltetes Ergebnis, (iii) PSF-Darstellung (Sensor FG C), Messraster jeweils 1 mm.

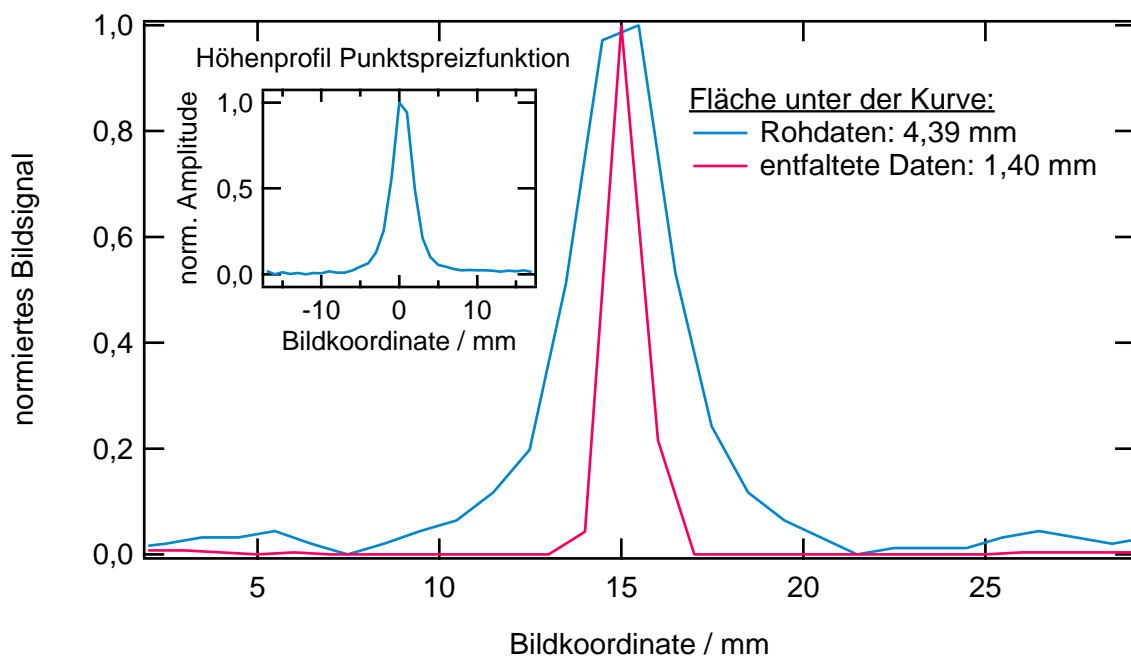


Abbildung 3.22: Höhenprofil von Bildzeile 15 aus Abbildung 3.21 (i) und (ii), zur Quantifizierung der Verbesserung der örtlichen Auflösung durch Entfaltung und Darstellung des Höhenprofils der Punktspreizfunktion (Bildzeile 16 aus Abbildung 3.21 (iii), Sensor FG C).

in Abbildung 3.22 dargestellt. Die Fläche unter der Kurve wird durch die Entfaltung um 68 % reduziert. Die FWHM-Werte betragen (rechtsseitig berechnet) 2,22 mm für das unbearbeitete Ergebnis und 1,28 mm für das entfaltete Resultat und zeigen eine vergleichbare Verbesserung. Die Breite der Linie auf der Probe beträgt real 1 mm und entspricht damit dem Messraster. Das Höhenprofil der Punktspreizfunktion selbst ist ebenfalls Teil von Abbildung 3.22 (Bildzeile 16 aus Abbildung 3.21 (iii)).

3.5 Charakterisierung des Scanners

In diesem Abschnitt werden der Einfluss der Messparameter auf die Orts- und die Magnetfeldauflösung des Messsystems beschrieben sowie die Störwirkung des Verschiebetisches untersucht und Ansätze zur Erhöhung der Resistenz gegenüber Störungen aus der Laborumgebung aufgeführt.

3.5.1 Störwirkung des Verschiebetisches

Zur Bewertung der Störwirkung des Verschiebetisches wurde das Spektrum des für Dipolfeldverteilungen bisher empfindlichsten Magnetfeldsensors FG S2 (vgl. Abschnitt 2.1.2) in verschiedenen Betriebszuständen des Scanners gemessen (Spektrumanalysator: Agilent 35670A). Das Spektrum, das sich ergibt, wenn der Sensor im System an seiner normalen Arbeitsposition montiert ist und alle weiteren Systemkomponenten abgeschaltet sind, ist in Abbildung 3.23 (blaue Kurve) dargestellt. Das zweite Spektrum ergibt sich mit aktiviertem Schrittmotorcontroller im Bereitschaftsmodus, nachdem einige Verfahrbewegungen durchgeführt wurden (rötliche Kurve). Beide Kurven verlaufen identisch; während der Relaxationsmessung gehen an der Arbeitsposition keine mit diesem Sensor messbaren Störsignale vom Verschiebetisch aus. Wird das Fluxgate vertikal auf die Bodenplatte des Verschiebetisches abgesenkt, so ergibt sich im dritten Spektrum (grüne Kurve) eine Erhöhung des 1/f-Rauschens, womit die Forderung nach einem Abstand von mindestens 25 cm zwischen Sensor und Verschiebetisch laut Abschnitt 3.3.3 bekräftigt wird. Im Vergleich zur Vormessung ist die Rauschamplitude bei 100 Hz etwa 32 % höher. Die Amplitude des 50 Hz-Peaks ist hingegen nur um 7 % erhöht. Das Spektrum der orangenen Kurve ergibt sich, wenn zusätzlich die Spulenelektronik in Betrieb genommen wird und sich in Bereitschaft befindet (Sensor an normaler Messposition). Hierzu wurde zunächst wie in einer MRX-Messung das Magnetfeld durch den Rechner angeschaltet und sprunghaft abgeschaltet, im Anschluss wurde das Rauschspektrum aufgenommen. Trotz Filterstufen, abgeschirmter Leitungen und der Nutzung einer Gleichstromquelle ist die 50 Hz-Störung deutlich erhöht, weiterhin ergeben sich Störpeaks bei 250 Hz und 350 Hz. Die Werte entsprechen einer Flussdichte im homogenen

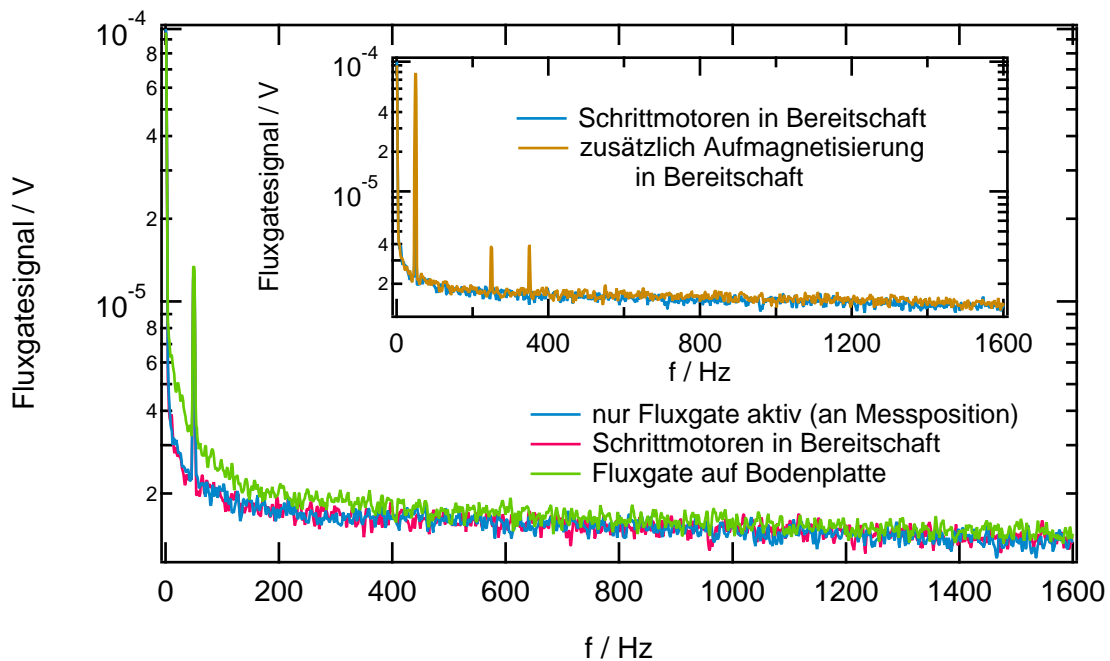


Abbildung 3.23: Sensorspektrum in verschiedenen Bereitschaftszuständen des Messsystems (Sensor FG S2).

Feld von 2,7 nT (50 Hz) sowie 132 pT und 135 pT (250 Hz und 350 Hz). Die 50 Hz-Störung kann aus der Laborumgebung in die Elektronik der Aufmagnetisierungsspule bzw. die Zuleitung zur Spule oder durch die Verbindungsleitung zum Rechner einkoppeln. Zur Reduzierung ist bei der Verarbeitung der Messdaten daher ein 50 Hz-Kerbfilter erforderlich.

Weiterhin wurde die Störaussendung des Verschiebetisches überprüft, während Verfahrbewegungen durchgeführt wurden. Es wurde das Spektrum während einer Verfahrbewegung mit den Geschwindigkeiten 50 Schritte/s und 500 Schritte/s aufgenommen und in Abbildung 3.24 dargestellt. In den Spektren ergeben sich nicht nur Peaks entsprechend der Motorgeschwindigkeit, sondern je nach Motorgeschwindigkeit verschiedene Peakverteilungen. Für eine Geschwindigkeit von 500 Schritte/s entsteht ein Peak bei 63 Hz mit einer entsprechenden (homogenen) Flussdichte von 3,2 nT und Harmonischen. Das Störspektrum erstreckt sich auch auf einen höheren Frequenzbereich. Das Spektrum bei der Verfahrgeschwindigkeit von 50 Schritte/s zeigt hingegen deutlich niedrigere Peaks, insbesondere in den Bereichen um 50 Hz (mit einer Flussdichte von 500 pT) und 100 Hz. Eine niedrigere Geschwindigkeit führt folglich zu einem geringeren Störspektrum und darüber hinaus auch zu geringeren Beschleunigungen der Probe. Die beiden oberen Spektren in Abbildung 3.24 vergleichen die Störschwingung der beiden Verschiebetischachsen bei einer Geschwindigkeit von 50 Schritte/s. Verglichen mit der Querachse produziert die Längsachse aufgrund ihres weniger komplexen Aufbaus sowohl geringere Störsignale als auch geringere mechanische Beschleunigungen. Daher sollten die Messungen vorzugsweise unter ihrer Nutzung mit einer Auslegung des Scan-

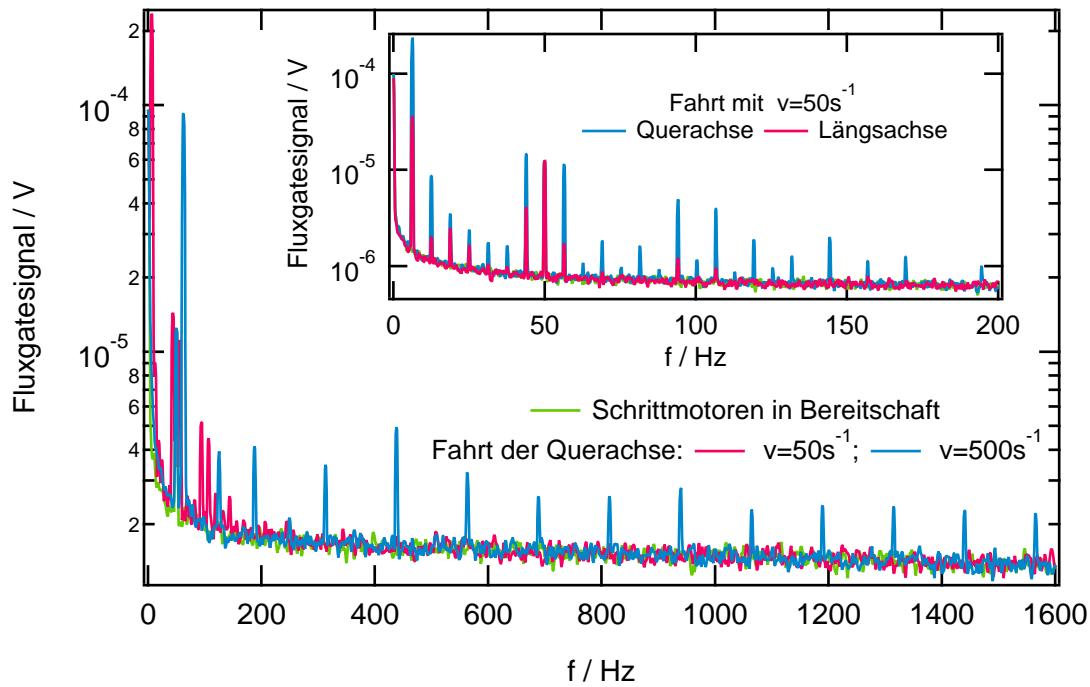


Abbildung 3.24: Wirkung von Verschiebebewegungen der Quer- und Längsachse auf das Sensorspektrum.

mäanders im Hochformat vorgenommen werden. Während der Tisch verfahren wird, sollte zusammenfassend keine Relaxationsmessung durchgeführt werden.

Um weiterhin den Einfluss des Messsystems auf die Aufnahme von Relaxationskurven zu bestimmen, wurden mit der Kombination aus Fluxgate (FG A1b) und Aufmagnetisierungsspule MRX-Leermessungen innerhalb sowie außerhalb des Messsystems durchgeführt. Die entstandenen Relaxationskurven sind in Abbildung 3.25 dargestellt. Wie in Abschnitt 3.3.3 beschrieben, führen Wirbelströme, die beim Abschalten des Aufmagnetisierungsfelds in metallischen Komponenten wie dem X/Y-Verschiebetisch induziert werden, zu einem Signalverlauf ähnlich einer Relaxationskurve. Während außerhalb des Messsystems (in geschirmter Umgebung) das Messsignal sehr schnell nahezu vollständig abgeklungen ist, gilt dies beim Einbau im Messsystem erst nach 40 ms. Für MRX-Messungen bedeutet dies, dass sowohl an Probenleerstellen als auch an Bereichen mit magnetischen Nanopartikeln ein konstantes Hintergrundsignal detektiert wird. Dies kann bei der Auswertung mit dem Kurvenfit gemäß Abschnitt 3.4.1 korrigiert werden. Bei der ΔB -Methode entsteht ein konstanter Offset für alle Bildpunkte.

In Abbildung 3.25 ist zu beobachten, dass die Relaxationskurven einen Offset von 7,4 mV aufweisen, der einer Flussdichte von 72 nT entspricht. Zum einen liegt das am Restfeld in der verwendeten Abschirmkammer, das je nach Messposition verschieden ist und im Kammer-

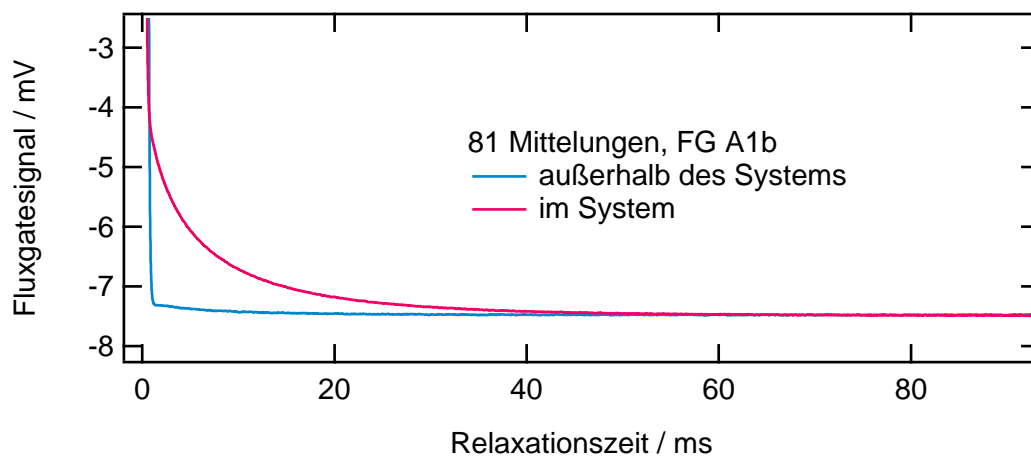
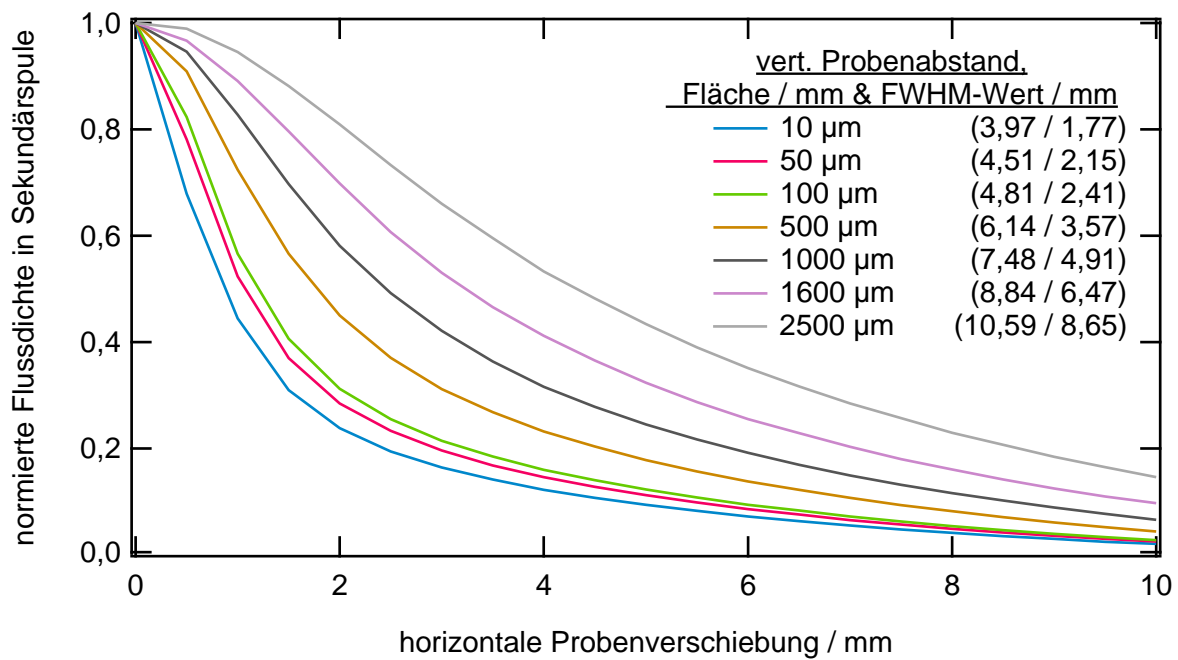


Abbildung 3.25: Ergebnisse von Leermessungen innerhalb und außerhalb des Messsystems.

zentrum etwa 30 nT beträgt. Zum anderen kann ein Offset durch den Sensoraufbau bedingt sein, denn das Anregungssignal enthält bereits geradzahlige Harmonische.

3.5.2 Einfluss des vertikalen Probenabstandes

Ein möglichst niedriger vertikaler Abstand zwischen Sensor und Probe ist entscheidend für eine hohe Orts- und Feldauflösung (vgl. Abschnitt 2.3.1). Mit steigendem Abstand fächert sich das Dipolfeld in allen Raumrichtungen auf und es kommt zu einer stärkeren Überlagerung der Felder der Dipole unterhalb des Sensors sowie derjenigen, die neben dem Messpunkt liegen. Bedingt durch die Flusskonzentration im Kern des Fluxgates wird der Abstand, bei dem das Signal benachbarter Nanopartikel noch detektiert wird, größer. Dies führt über die Verbreiterung der Punktspreizfunktion zu einer Verschlechterung der örtlichen Auflösung. Um diesen Einfluss zu quantifizieren, wurde die Punktspreizfunktion des Sensors für verschiedene vertikale Abstände einer Dipolquelle unterhalb des Sensorkerns simuliert. Die Durchführung entspricht der aus Abschnitt 2.1.2 und verwendet einen kleinen Permanentmagneten (\varnothing 100 μm) als Dipolquelle. Es wurde eine zentrische Sekundärspule analog der Referenzfluxgates verwendet (vgl. Abschnitt 2.1.4). Die Ergebnisse zeigt Abbildung 3.26. Zur Auswertung sind sowohl die von den Kurven eingeschlossenen Flächen als auch die FWHM-Werte angegeben. Als Referenz dient ein Arbeitsabstand von 100 μm . Eine Verringerung auf 50 μm führt zu einer Verkleinerung der Fläche um 6 % beziehungsweise 11 % für den FWHM-Wert. Geringe Änderungen des Arbeitsabstands (Schwankungen der Foliendicke, Schiefelage der Probe) führen somit nur zu geringen Änderungen der örtlichen Auflösung. Eine Erhöhung des Arbeitsabstands auf 1 mm führt zu einem Flächenzuwachs von 56 % beziehungsweise einer Erhöhung des FWHM-Werts um 104 % und ist damit signifikant. Messungen eines Zellkulturbeutels in der Probenkassette mit Glasplatte sollten also entfaltet werden.



Abbildungung 3.26: Simulationsergebnis zur Beeinflussung der Breite der Punktspreizfunktion bei verschiedenen vertikalen Probenabständen.

Wird der Abstand auf 2,5 mm erhöht, ergibt sich, bezogen auf einen Abstand von 1 mm, ein Flächenzuwachs von 42 % (beziehungsweise 76 % für den FWHM-Wert). Im Vergleich zum vorherigen Intervall sind die Änderungen geringer. Folglich sollten Abstände unterhalb 1 mm gewählt und konstant gehalten werden, wobei Unsicherheiten von einigen Mikrometern tolerabel sind.

Diese Simulation wurde mit vertikalen Abständen zwischen 0,1 und 5 mm (eingestellt mit Kalibriermaßen) mit 2D-MRX-Messungen an der Referenzprobe mit FG A1b überprüft. Die Ergebnisse, gewonnen mit der Methode des Kurvenfits, sind in Abbildung 3.27 dargestellt. Qualitativ zeigt sich bereits bei einem Abstand von 1 mm ein deutlicher Rückgang der Ortsauflösung. Zur Analyse sind die Höhenprofile von Bildzeile 21 zusammen mit der von ihnen eingeschlossenen Fläche in Abbildung 3.28 dargestellt. Bei einer Änderung des Arbeitsabstands von 0,1 mm auf 1 mm vergrößert sich die Fläche um 55 %. Bei einer Erhöhung um einen weiteren Millimeter wird die Änderung kleiner (+ 22 %) und von 2 auf 3 mm nochmals geringer (+ 13 %). Im Einklang mit der Simulation zeigt das Ergebnis, dass insbesondere Änderungen unterhalb eines Millimeters am schwerwiegendsten sind.

Neben der Verringerung der örtlichen Auflösung verkleinert sich auch das Signal mit steigendem vertikalen Abstand (zunächst im Nahfeld mit $1/r$). In Abbildung 3.27 ist dies durch den sich mit zunehmendem Probenabstand verkleinernden Wert des Signal-zu-Rauschverhältnisses zu erkennen. Um den Einfluss genauer zu quantifizieren, wurde eine Messung mit vertikalen Abständen zur Dipolquelle zwischen 50 µm und 5 mm durchgeführt. Verwendet wur-

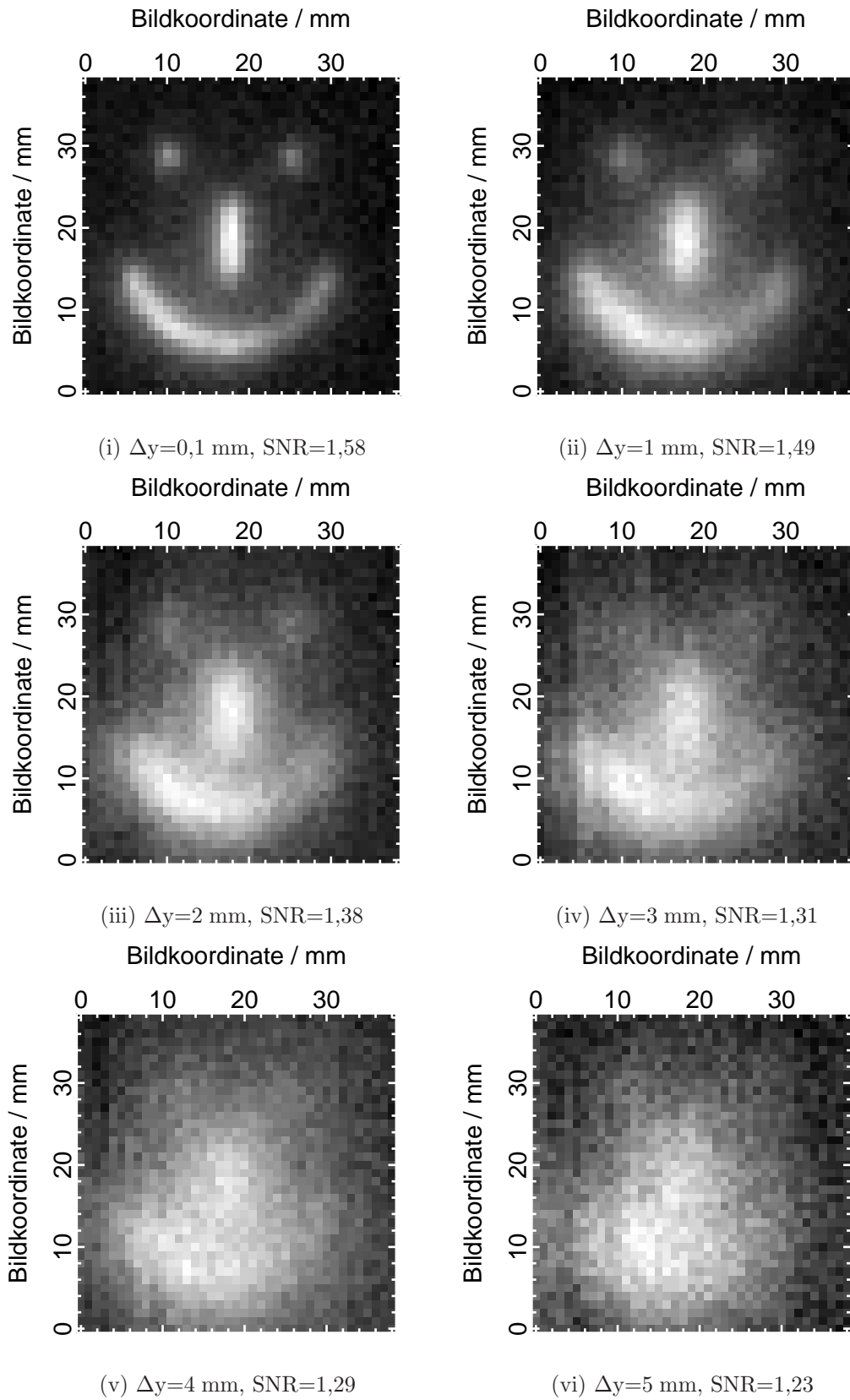


Abbildung 3.27: Einfluss des Probenabstands Δy auf die örtliche Auflösung und das SNR (Verhältnis Maximal-/Minimalamplitude), Sensor FG A1b (gemäß [105]).

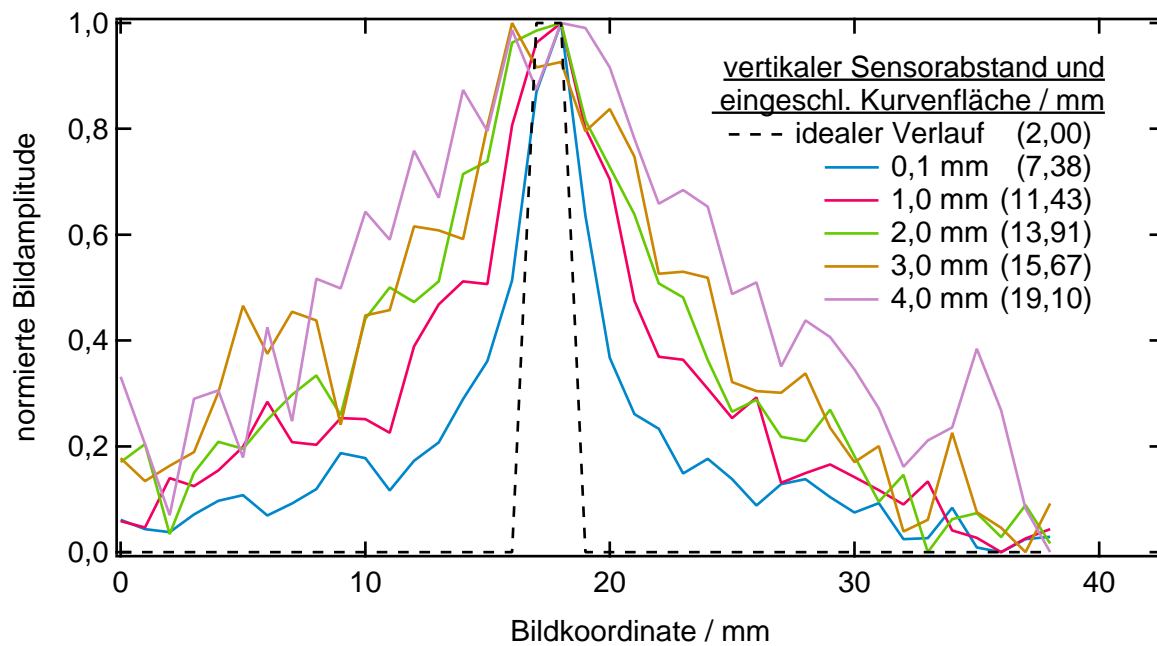


Abbildung 3.28: Normierte Höhenprofile zur Quantifizierung der örtlichen Auflösung von Zeile 21 aus Abbildung 3.27.

den die Sensoren FG A1b und FG S2. Der Aufbau entspricht der Messung des Signal-zu-Rauschabstands der Fluxgates gemäß Abschnitt 2.3.1. Die auf den Referenzabstand normierten Ergebnisse zeigt Abbildung 3.29. Wenn der Abstand auf 50 μm reduziert wird (Sensor FG A1b), erfolgt ein Signalzuwachs von 7 % analog zum Ergebnis der örtlichen Auflösung. Bei einer Änderung auf 300 μm ergibt sich bereits ein Signalverlust von 20 %. Für einen Abstand von 1 mm beträgt der Signalverlust 56 %. Dies ist vergleichbar mit dem Flächenzuwachs bei der Bewertung der örtlichen Auflösung. Das Signal reduziert sich um weitere 50 %, wenn der Abstand auf 2500 μm erhöht wird. Diese Änderung korrespondiert mit der Änderung des FWHM-Werts. Bei Verwendung der Probenkassette mit Glasplatte (Stärke 1800 μm) beträgt der Signalarückgang 68 % gegenüber der direkten Messung der Probenoberfläche. Wenn ein auf Dipolfelder optimiertes Fluxgate verwendet wird, dann ist der relative Rückgang noch stärker (vgl. Kurve für Sensor FG S2). Dies bedeutet auch, dass ungebundene magnetische Nanopartikel in tieferen Schichten des Kulturmediums einen im Verhältnis kleineren Signalbeitrag erzeugen.

3.5.3 Abschirmung des Scanners vor Störfeldern aus der Umgebung

Bei MRX-Messungen liegt die Amplitude der Flussdichte, abhängig von der Partikelkonzentration und dem Sensorabstand, im Nanoteslabereich; zur Messung sind empfindliche Sensoren erforderlich. Störfelder aus der Laborumgebung können größere Amplitudenwerte

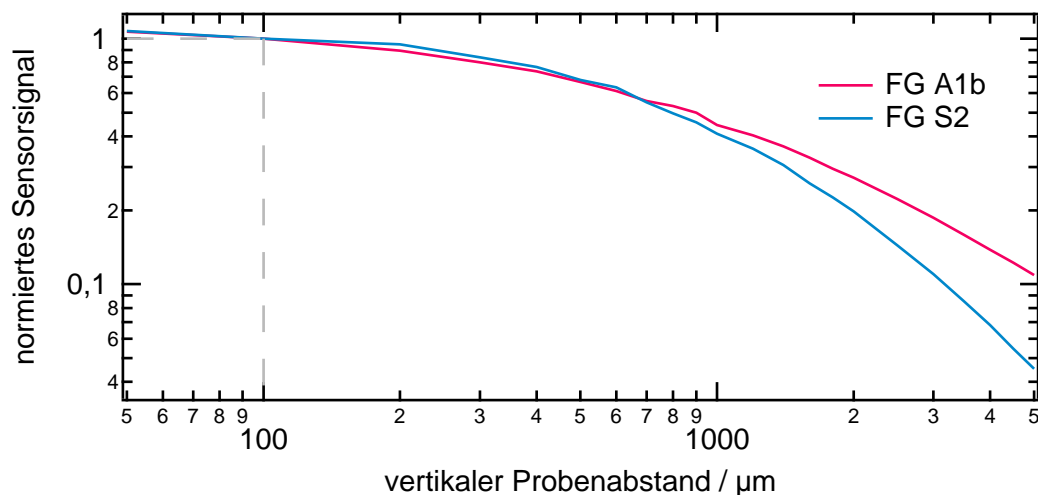


Abbildung 3.29: Änderung des Sensorsignals in Abhängigkeit des vertikalen Abstands.

aufweisen. Die Flussdichte von 50 Hz-Signalen aus dem Stromnetz bewegt sich zwischen einigen 10 nT bis zu 10 μT . In diesem Abschnitt werden Maßnahmen zur Unterdrückung dieser Störgrößen diskutiert.

Eine Möglichkeit, Störfelder vom Messaufbau fernzuhalten, kann durch Abschirmungen realisiert werden. Eine passive Abschirmung verwendet ein Material mit hoher Leitfähigkeit für die entsprechende Feldgröße. Zur Unterdrückung von Magnetfeldern wird ein Material mit einer sehr hohen Permeabilität, z. B. Mu-Metall, und zur Abschirmung von elektrischen Feldern ein elektrisch hochleitfähiges Material, z. B. Kupfer, eingesetzt. Bei einer aktiven Schirmung, die mit einer passiven Schirmung kombiniert werden kann, wird am Messort das Störfeld durch ein gegenphasiges Feld neutralisiert. Hierfür sind ausreichend schnelle Regelschaltungen erforderlich. Aufgrund der Größe des Messaufbaus kommt aus Kosten- und Handhabungsgründen eine eigene Abschirmung nicht in Betracht. Stattdessen wird das Messsystem vorläufig für die Messungen der vorliegenden Arbeit in der Abschirmkammer des Instituts (Modell AK3b der Vacuumschmelze GmbH, dargestellt in Abbildung 3.30) betrieben. Die Abschirmung der Kammer setzt sich aus zwei Lagen Mu-Metallblech und einer Lage Kupferblech zusammen. 50 Hz-Störungen werden um fünf Größenordnungen reduziert. Um mit dem System auch außerhalb von geschirmten Umgebungen messen zu können, bieten sich verschiedene Ansätze an. Eine Möglichkeit ist die Gradiometrie. Sie kann auf elektronische Weise oder durch einen gradiometrisch arbeitenden Sensor realisiert werden. Ein elektronisch realisiertes Gradiometer verwendet zwei baugleiche Sensoren. Ein Sensor nimmt am Messort die Kombination aus dem Proben- und dem Störfeld auf, der zweite Sensor detektiert nur das Störsignal. Dieser Sensor sollte außerhalb des Probenfelds, jedoch innerhalb des Homogenitätsbereichs des Störsignals liegen. Bei einer Differenzbildung wird das betrags- und richtungsgleich in beide Sensoren einkoppelnde Störsignal eliminiert. Durch



Abbildung 3.30: Begehbare Abschirmkammer des Instituts, in der der MRX-Scanner betrieben wird.

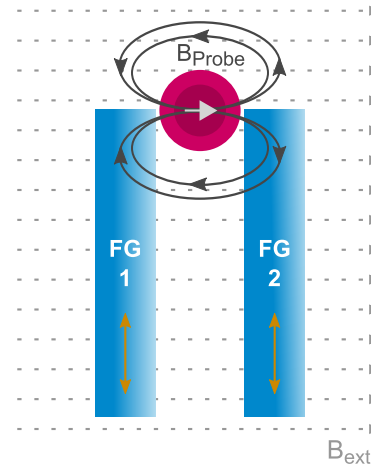


Abbildung 3.31: Schematische Darstellung des Messprinzips des MRX-Forschungssystems (in Anlehnung an [53]).

den doppelten Rauschbeitrag beider Sensoren reduziert sich der Signal-zu-Rauschabstand um $\sqrt{2}$. Ein Beispiel für ein elektronisches Fluxgate-Gradiometer beschreibt Tomek [106] mit einem Messsystem zur Magnetopneumographie. Im MRX-Forschungssystem [7] werden zwei Sensoren in differentieller Anordnung mit parallel ausgerichteten empfindlichen Achsen gemäß Abbildung 3.31 verwendet. Störsignale, deren Amplitude über dem Bereich der Sensorausdehnung homogen ist, koppeln betragsgleich in beide Sensoren ein und werden bei einer Differenzbildung der Sensorsignale eliminiert. Die Probe befindet sich zwischen den Sensoren; bedingt durch die Aufmagnetisierung senkrecht zur empfindlichen Sensor-Achse koppelt ihr Streufeld gegensätzlich in die Sensoren ein und wird bei der Differenzbildung verdoppelt. Durch diese Anordnung kann der Signal-zu-Rauschabstand um den Faktor $\sqrt{2}$ gesteigert werden. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Amplitude von 50 Hz-Signalen um den Faktor zehn reduzieren lässt [7, 53]. Eine vergleichbare Anordnung eines Sensorpaares lässt sich beim MRX-Scanner jedoch nicht realisieren.

Ein eigenständiges Fluxgate-Gradiometer wurde von Ripka [79] und Janošek vorgestellt und als PCB-Fluxgate (englisch: *Printed Circuit Board*) [77] und als ein drahtgewickeltes Fluxgate realisiert [78]. Dieser Sensor ermöglicht die getrennte Erfassung von homogenen Feldern und Gradientenfeldern, beide Felder können getrennt im Kern kompensiert werden. Dieses vielversprechende Verfahren benötigt einen präzise gefertigten Sensor und eine doppelt ausgeführte Signalelektronik.

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei weitere Ansätze aufgezeigt. Eine Störungsunterdrückung kann auch durch Verwendung der kompensierten Fluxgates aus Abschnitt 2.1.2 und 2.1.3 erreicht werden. In diesen Sensoren werden homogene Felder durch zwei antiserial verschaltete Detektionsspulen unterdrückt, die an jeweils einem Kernende platziert sind. Eine weitere Reduktion von Störfeldern kann durch die in Abschnitt 2.1.2 diskutierte Schirmung des Sensors erreicht werden, die gleichzeitig die Empfindlichkeit des Sensors gegenüber Dipolfeldern erhöht.

3.5.4 Einfluss der Messzeit

In diesem Abschnitt wird der Einfluss der Messzeit des MRX-Scanners auf die örtliche Auflösung und das Signal-zu-Rauschverhältnis untersucht. Eine Verkürzung der Messzeit entspricht bei der ΔB -Methode der früheren Wahl des Endzeitpunkts. Wenn die Relaxation der Partikel im betrachteten Zeitraum noch nicht abgeschlossen ist, so wird durch die kleinere Zeitdifferenz die entstehende Amplitudendifferenz und damit auch das Signal-zu-Rauschverhältnis geringer. Da sich die Amplitudendifferenz für alle mit Nanopartikeln belegten Probenbereiche proportional verkleinert, sind keine Änderungen bei der örtlichen Auflösung zu erwarten. Bei sehr kurzen Messzeiten wird ein Anstieg des Bildrauschens aufgrund des kleinen Signal-zu-Rauschverhältnisses erwartet. Die Überlegungen gelten vor allem für immobilisierte Partikel, deren Relaxation im Sekundenbereich erfolgt. Zur messtechnischen Überprüfung wurde die Referenzprobe mit dem Referenzfluxgate FG A1b und dem Dipolfeld-optimierten FG BIs unter Standardeinstellungen gemessen, die Messzeit betrug 2 s. Die Bilderzeugung wurde mit verschiedenen Messzeitfenstern zwischen 25 und 1900 ms sowohl mit der ΔB -Methode (Bereichsweite 10 ms) als auch über den Kurvenfit bewertet. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die erzielten Ergebnisse von der Größenverteilung der verwendeten magnetischen Nanopartikel abhängig sind.

Der Einfluss auf die örtliche Auflösung wird über das normierte Höhenprofil von Bildzeile 21 (mittlere Bildzeile) und der von der Kurve eingeschlossenen Fläche quantifiziert. Abbildung 3.32 zeigt das Höhenprofil von Zeile 21 erzeugt mit FG A1b und der ΔB -Methode. Zwischen der längsten und der kürzesten Messzeit ergeben sich gemäß der Vorüberlegung keine signifikanten Unterschiede in der Bildauflösung. Die Abbildung zeigt, dass die Flankensteilheit gleichbleibt und nur Änderungen durch Rauschen im Bildhintergrundbereich auftreten. Der Kurvenfit führte erwartungsgemäß zu den gleichen Ergebnissen. Die Resultate von FG BIs sind vergleichbar.

Die Untersuchung des Signalverhaltens erfolgt über die Höhe des Maximalpeaks der offsetbefreiten Höhenprofile. Erwartungsgemäß sind die Unterschiede größer als bei der örtlichen Auflösung. In Abbildung 3.33 sind die Signalpeaks der ΔB -Methode normiert auf die

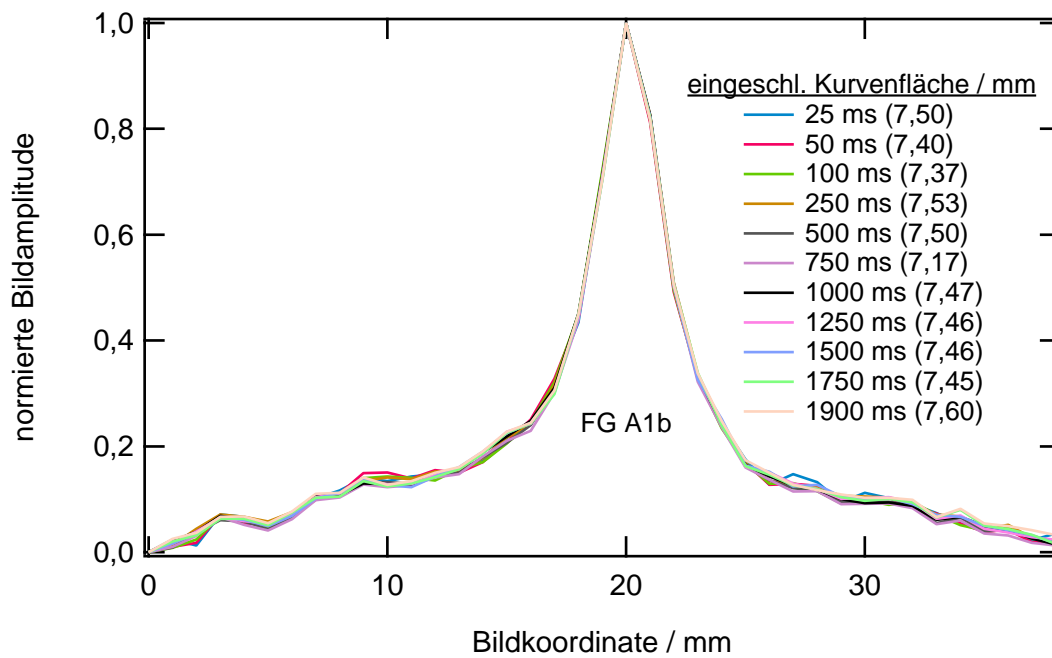


Abbildung 3.32: Einfluss der Messzeit auf die örtliche Auflösung der ΔB -Methode und die eingeschlossene Kurvenfläche.

Standard-Messdauer von 750 ms über der Messzeit aufgetragen. Die Verläufe sind für beide Fluxgates nahezu deckungsgleich. Der Signalgewinn durch eine längere Messdauer ist gering. Die Amplitude für 1000 ms ist bei FG BIs 4 % höher. Für 1900 ms beträgt der Signalgewinn 11 %. Eine Verkürzung der Messdauer um ein Drittel auf 500 ms führt zu einem Signalverlust von 5 %. Die Reduktion um zwei Drittel verkleinert das Signal um 15 % (FG BIs). Für eine sehr kurze Messzeit von 50 ms beträgt der Signalverlust bereits 40 %. Die Ergebnisse für den Kurvenfit sind ebenfalls in Abbildung 3.33 dargestellt. Sie zeigen einen ähnlichen Verlauf wie die Ergebnisse der ΔB -Methode. Dies zeigt, dass sich die Messzeit bei einem geringen tolerierten Signalverlust von 5 % um ein Drittel reduzieren lässt, wenn Konzentrationsverhältnisse wie in der Beispielprobe vorliegen.

3.5.5 Einfluss der Aufmagnetisierungszeit

Zur Zykluszeitverkürzung des MRX-Scanners wurde ebenfalls der Einfluss der Aufmagnetisierungszeit (t_{mag}) auf die örtliche Auflösung und die Signalstärke untersucht. Eine Verkürzung von t_{mag} kann dazu führen, dass nur ein geringerer Teil an magnetischen Momenten parallel zum Magnetfeld ausgerichtet wird. Ungebundene Partikel können aufgrund ihrer freien Beweglichkeit schneller ausgerichtet werden als gebundene. Ludwig et al. [59] haben das Aufmagnetisierungsverhalten von immobilisierten magnetischen Nanopartikeln mit Eisenoxid-Kern untersucht. Die Eigenschaften der untersuchten Partikel entsprechen denen, die auch

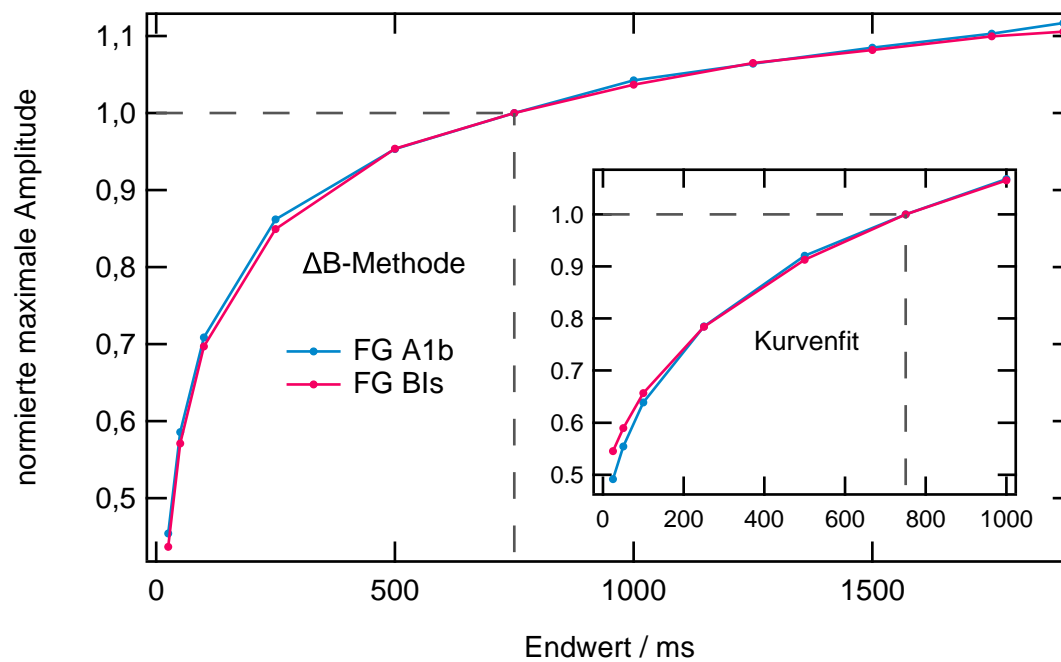
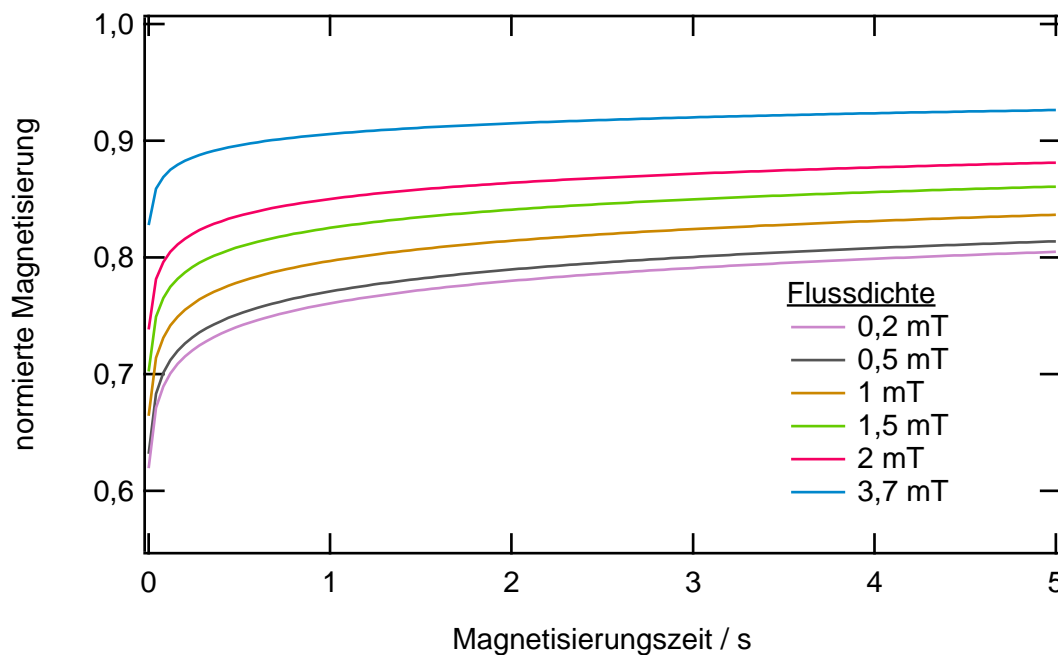


Abbildung 3.33: Einfluss der Messzeit auf den Ergebniswert bei der Bilderzeugung.

für die Referenzprobe in dieser Arbeit verwendet wurden (fluidMag12-AS, chemicell GmbH, vgl. Abschnitt 3.3.6). Zur Beschreibung des Magnetisierungsverhaltens wurde das magnetische Momenten-Superpositionsmodell verwendet (vgl. Gleichung 1.14 in Abschnitt 1.1.5). Die Sättigungsmagnetisierung M_s wurde zu $4,8 \cdot 10^5$ A/m und die Anisotropiekonstante K zu $6,8 \cdot 10^3$ J/m³ angenommen. Für die logarithmische Größenverteilung betrug der Mittelwert des Kerndurchmessers $d_k=10,4$ nm und die Standardabweichung $\sigma=0,45$. Für diesen Partikeltyp wurde in einer Simulation bezogen auf eine Referenzzeit für die Aufmagnetisierung von $t_{\text{mag}}=20$ s das normierte Signal bei kürzerer t_{mag} bestimmt und experimentell verifiziert. Dabei zeigte sich, dass in Abhängigkeit der Flussdichte des Aufmagnetisierungsfelds ein Großteil der magnetischen Momente bereits nach sehr kurzer t_{mag} ausgerichtet ist. Beim MRX-Scanner ist als Bezugszeit der statische Endwert relevant. Daher wurde die Simulation wiederholt. Für t_{mag} von 20000 s beträgt die Signaländerung innerhalb der letzten 2000 s 0,12 %. Für diese t_{mag} wurde die Erreichung des statischen Endwerts angenommen. Demnach sind nach $t_{\text{mag}}=1$ s bei einer Feldstärke des Aufmagnetisierungsfelds von $B_{\text{mag}}=1$ mT 79 % der magnetischen Momente ausgerichtet. Mit größerer Flussdichte sind gemäß Abbildung 3.34 höhere Werte erzielbar: Bei für den MRX-Scanner üblichen $B_{\text{mag}}=3,7$ mT sind nach $t_{\text{mag}}=250$ ms 88,6 % und nach $t_{\text{mag}}=750$ ms 90,2 % der Momente ausgerichtet. Eine Verlängerung von t_{mag} auf 2 s führt nur zu einer geringfügig höheren Ausrichtung von 91,5 % aller Momente. Diese Erkenntnis kann zu einer Zykluszeitverkürzung beim MRX-Scanner beitragen, daher wurde eine Messreihe mit der Referenzprobe und dem Sensor FG C und



Abbildungung 3.34: Simulation zur erzielten Signalstärke, bezogen auf einen Referenzwert von 20000 s, der als Näherungswert für den statischen Endwert verwendet wurde (in Anlehnung an [59]).

t_{mag} zwischen 0,25 s und 3 s durchgeführt. Bewertet wurden die Änderungen der örtlichen Auflösung und die des Signalverhaltens an den Bildergebnissen des Kurvenfits und der ΔB -Methode. Da sich gemäß der Simulationsergebnisse die Signalstärke nur um wenige Prozentpunkte ändert, ist keine Beeinflussung der örtlichen Auflösung zu erwarten. Die Auswertung für die ΔB -Methode wurde mit einem Startwert von 10 ms und einer Bereichsweite von 20 ms durchgeführt. Ein Vergleich mit einem Startwert von 1 ms und einer Bereichsweite von 1 ms zeigte ähnliches Verhalten. Da die gesamte Messreihe sich über 3,5 Tage erstreckte, können Umgebungseinflüsse wie Temperaturschwankungen und Fluktuationen der Rauschumgebung nicht ausgeschlossen werden. Da für jede Aufmagnetisierungszeit bei dieser Messreihe die Probe erneut angefahren wurde, können mechanische Positionierungsungenauigkeiten aufgrund der Unterabtastung der Probenstrukturen (Rastermaß 1 mm) zu Abweichungen führen. Die örtliche Auflösung wurde bewertet anhand der eingeschlossenen Kurvenfläche von Bildzeile 22, dargestellt in Abbildung 3.35. Bedingt durch das Rauschen bei kleinen Amplituden im Bildhintergrund entstehen Fluktuationen der Fläche. Ein Trend zwischen den verschiedenen Zeiten ist nicht erkennbar. Beim Kurvenfit liegen die Werte maximal 16 % auseinander, bei der ΔB -Methode 11 %. Um das Rauschen im Bildhintergrund nicht mitzubewerten, wurde zusätzlich die Steilheit der Flanke, berechnet als Verhältnis des Maximalwerts zu den gemittelten übernächsten Messpunkten, ausgewertet. Die so berechneten Kurven (gestrichelt dargestellt in Abbildung 3.35) zeigen eine gleichbleibende Amplitude mit einer maximalen

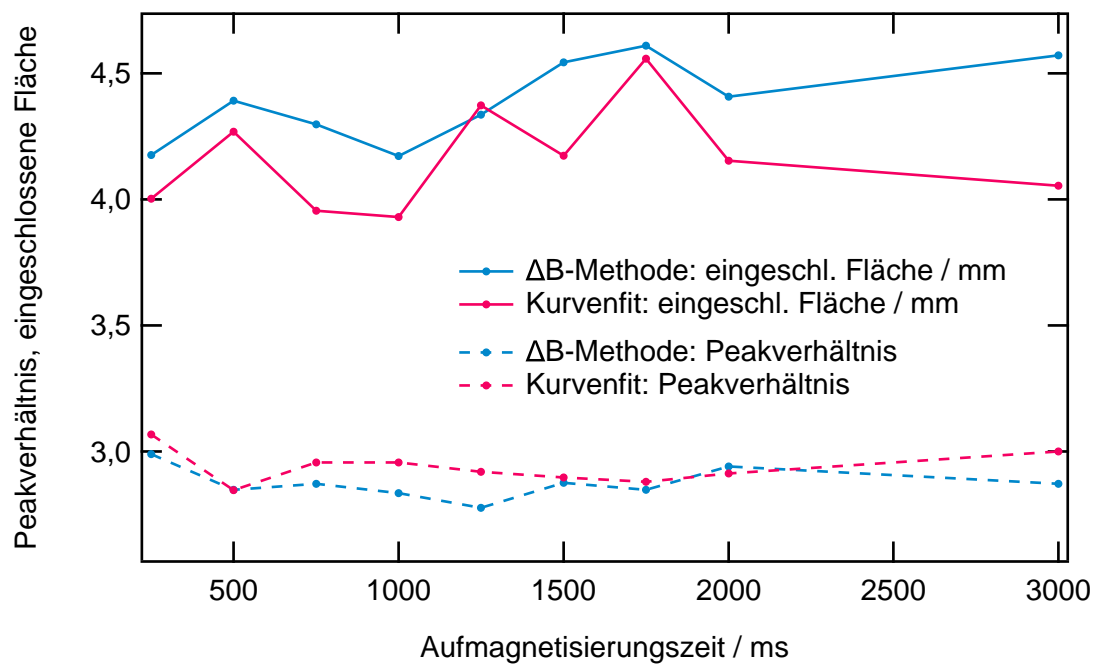


Abbildung 3.35: Bewertung der örtlichen Auflösung (Kurvenfläche) und des Verhältnisses vom Maximalwert zum Wert der übernächsten Bildpunkte in Abhängigkeit der Aufmagnetisierungszeit.

Abweichung von ungefähr 8 % für beide Methoden. In Übereinstimmung mit [59] hat t_{mag} in dem untersuchten Bereich keine signifikante Auswirkung auf die örtliche Auflösung (Bei Verwendung von Eisenoxid-Partikeln mit einer Größenverteilung entsprechend der in der Referenzprobe verwendeten Partikelsorte).

Zur Bewertung der Magnetfeldauflösung wurde der maximale Amplitudenwert gemessen und für die ΔB -Methode beispielhaft in Abbildung 3.36 aufgetragen. Die Ergebnisse zeigen einen gleichbleibenden Verlauf ohne erkennbaren Trend mit maximalen Abweichungen von 4 % für den Kurvenfit und 8 % für die ΔB -Methode. Der Unterschied zwischen längster und kürzester Aufmagnetisierungszeit beträgt weniger als ein Prozent für beide Methoden. Eine Reduktion von t_{mag} auf 250 ms hat keine signifikante Auswirkung auf die Magnetfeldauflösung bei Konzentrationen, wie sie im Mittenbereich der Referenzprobe vorliegen. Zusätzlich wurde der obere geringer belegte Bereich der Referenzprobe ausgewertet (nicht abgebildet). Durch den geringeren Signal-zu-Rauschabstand bei der Messung ergeben sich größere Abweichungen, jedoch sind die Resultate vergleichbar und entsprechen in beiden Fällen der Messung im stärker konzentrierten Probenbereich. Zur Zykluszeitverkürzung des MRX-Scanners kann daher, in Einklang mit der Simulation, die Aufmagnetisierungszeit bei der Flussdichte von 3,7 mT auf 250 ms verkleinert werden.

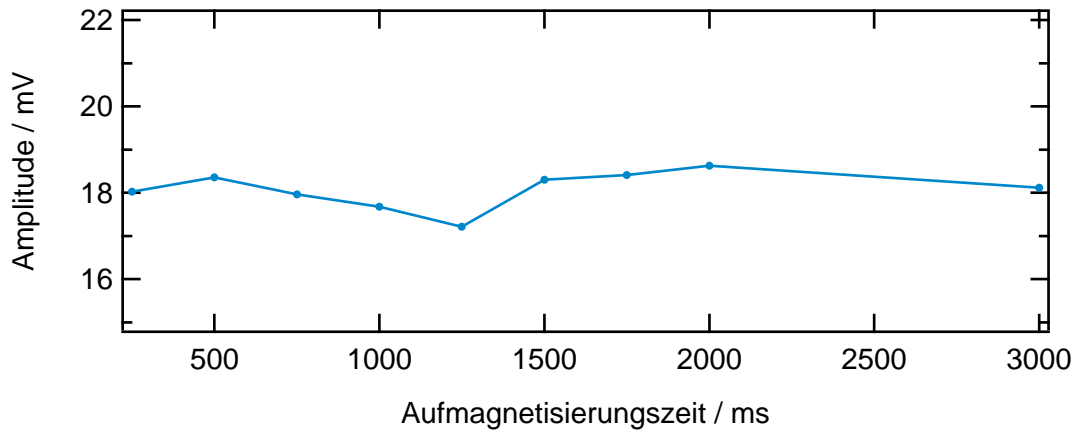


Abbildung 3.36: Bewertung der Signalstärke (Bildamplitude) in Abhängigkeit der Aufmagnetisierungszeit (ΔB -Methode).

3.5.6 Einfluss von Mittelungen zur Rauschreduktion

Die mit dem Messsystem aufgenommenen Relaxationskurven sind stets mit Rauschen und Störungen behaftet, deren Hauptquellen der Sensor (mit seiner zugehörigen Elektronik) und Störfelder aus der Umgebung sind. Ihre Amplitude lässt sich durch Mittelwertbildung mehrerer Einzelmessungen reduzieren, so dass die Magnetfeldauflösung entsprechend gesteigert wird. Für n Mittelungen reduziert sich die Rauschamplitude unkorrelierter Größen um den Faktor $1/\sqrt{n}$. Das Driftverhalten des Systems limitiert die mögliche Anzahl an Mittelungen. In einer Messreihe wurde überprüft, welchen Einfluss die Anzahl an Mittelungen auf die örtliche Auflösung und die Magnetfeldauflösung des MRX-Scanners besitzt. Dazu wurde die Referenzprobe mit einer aufsteigenden Anzahl an Mittelungen gemäß der Quadratzahlenreihe gemessen (ergänzt um die Mittelungsanzahl zwei und acht). Um Positionierfehler zu vermeiden, wurden die Messung einmalig durchgeführt und die Messdaten nach Erreichen der Mittelungsanzahlen ausgewertet.

Einfluss auf die Relaxationskurven Zunächst erfolgt eine Betrachtung des Einflusses von Mittelungen auf die Relaxationskurven anhand der mittleren absoluten Abweichung e der Einzelsamples vom Mittelwert aller Samples der Relaxationskurve. Die Definition von e für eine jeweilige Mittelungsanzahl n ist

$$e = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m |x_{i,n} - \bar{x}_n|. \quad (3.2)$$

Darin sind m die Anzahl an Samples und \bar{x}_n der Mittelwert aller Samples x_i der n -mal gemittelten Relaxationskurve. In Abbildung 3.37 ist zur Bewertung des Rauschverhaltens die mittlere absolute Abweichung e in Abhängigkeit der n -mal gemittelten Relaxationskurven

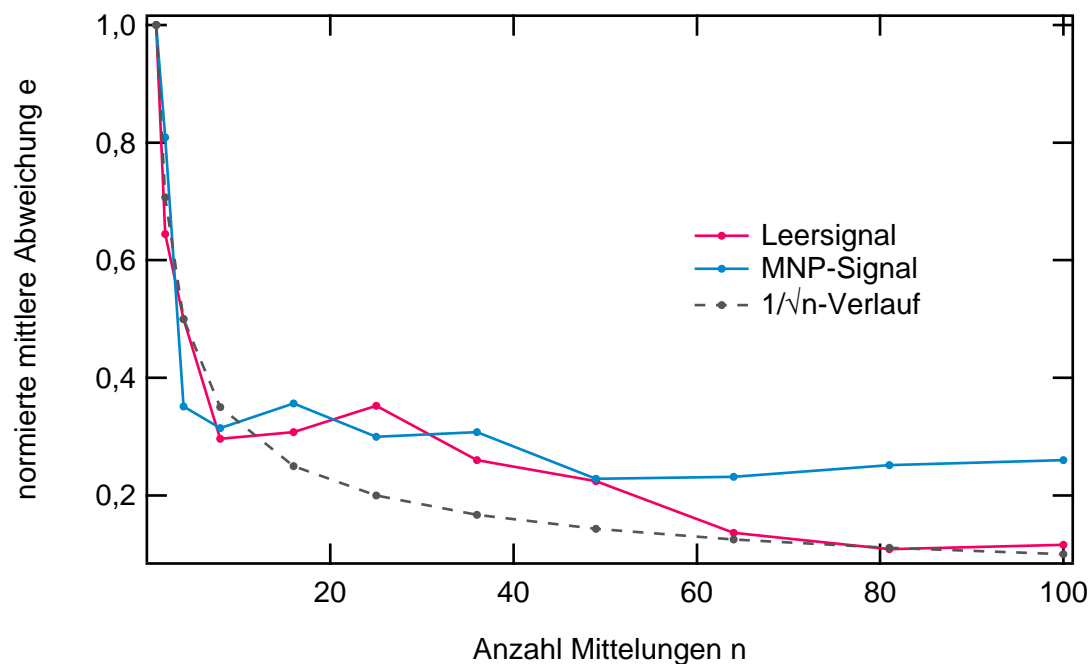
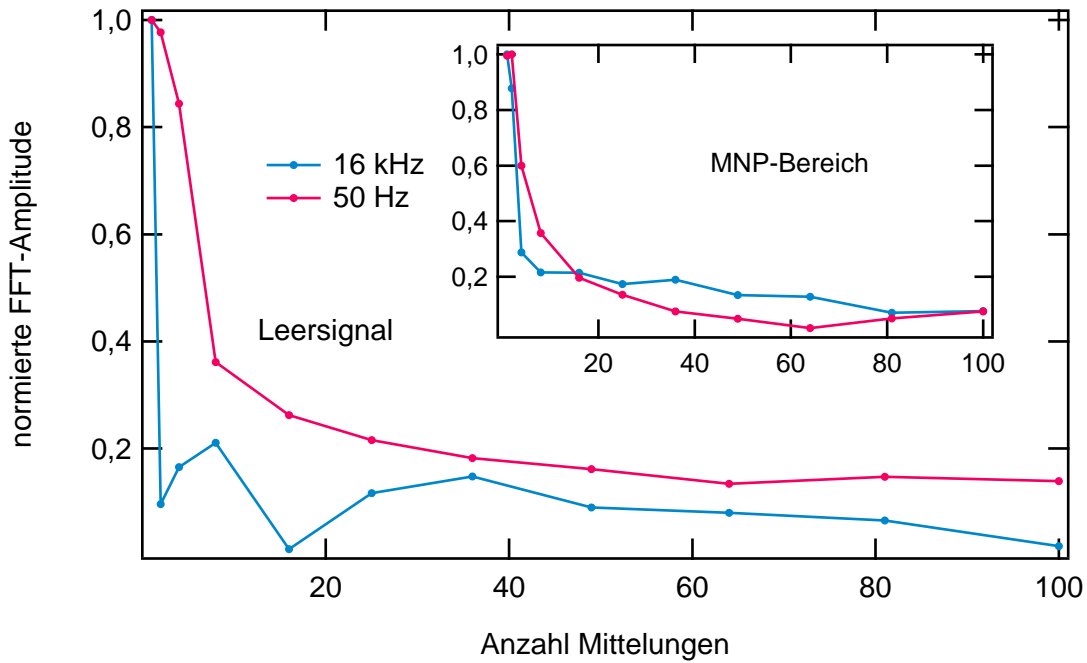


Abbildung 3.37: Einfluss von Mittelungen auf die normierte mittlere Abweichung der Einzelsamples zum Mittelwert der gemittelten Relaxationskurve.

dargestellt, zum einen für eine Leermessung und zum anderen für eine Messung mit magnetischen Nanopartikeln. Da die Relaxationskurve nichtlinear verläuft, wird erwartet, dass sich e für steigende Werte von n einem Plateau annähert. e reduziert sich für eine Leermessung mit steigendem n im beobachteten Rahmen stetig und ähnelt dem Verlauf der theoretischen Reduktion der Rauschamplitude mit der Quadratwurzel der Mittelungsanzahl. Für eine Probenmessung mit Nanopartikeln erreicht e hingegen ab 49 Mittelungen ein Plateau.

Einen starken Einfluss hat n auf die Reduktion von periodischen Störsignalen, wenn deren Phasenlage bezogen auf die Messreihe nicht konstant bleibt. Dies ist bei MRX-Messungen gegeben, da die Ablaufsteuerung nicht gleichbleibend getaktet ist. Besonders 50 Hz-Signale sowie die Anteile des Fluxgate-Anregungssignals (und dessen Harmonische) sind von Bedeutung. Abbildung 3.38 quantifiziert den Einfluss von n jeweils auf einen leeren Probenbereich und einen Bereich mit Nanopartikeln für die Störfrequenzen 50 Hz und 16 kHz. Zur Berechnung wurde eine Fouriertransformation der Relaxationskurve durchgeführt. Mit steigendem n wird die Amplitude der Störgrößen deutlich reduziert. Die größten Änderungen sind im Bereich bis $n=16$ zu verzeichnen.

Einfluss auf die grafische Darstellung Der Einfluss von n auf die örtliche Auflösung der grafischen Darstellung ist minimal, da die Amplitude von Rauschsignalen gegenüber den MNP-Signalen bei der gemessenen Probe deutlich kleiner ist. Die Bewertung wurde über mehrere Kriterien vorgenommen. Abbildung 3.39 (i) zeigt das Verhältnis des Maximalpeaks



Abbildungung 3.38: Normierte Amplitudenwerte der Fouriertransformierten des Sensorsignals in Abhängigkeit der Mittelungsanzahl für 50 Hz-Störungen und das Fluxgate-Primärsignal.

zum beiderseitigen übernächsten Nachbarpeak von der mittleren Bildzeile. Es ist kein Einfluss von n auf die örtliche Auflösung zu erkennen. Das Peak-Verhältnis ist maximal 12 % vom Maximalwert entfernt. Weiterhin wurde untersucht, ob die Flanke des Signals beim Übergang vom Probenbereich mit magnetischen Nanopartikeln in den leeren Probenbereich von Rauschen behaftet ist und sich dieses durch ein höheres n reduzieren lässt. Hierfür wurde die Größe des kumulierten Differenzbetrags eingeführt. Dies ist die Summe der Differenzbeträge aufeinanderfolgender Bildpunkte und dient der Bewertung des Bildrauschens. Der kumulierte Differenzbetrag D_k ist definiert als

$$D_k = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m |x_i - x_{i-1}|, \quad (3.3)$$

mit m der Anzahl an Bildpunkten einer Bildzeile und x_i den entsprechenden Amplitudenwerten. Abbildung 3.39 (ii) zeigt das Ergebnis für Bildzeile 21. Es liegt, wie erwartet wurde, ebenfalls kein Trend zu einer höheren Mittelungszahl vor, der steile Signalabfall ist nicht von Rauschen überlagert, das sich durch Mittelungen reduzieren lässt. Diese Messung wurde mit gleichem Ergebnis ebenfalls für den Probenbereich mit geringer Nanopartikel-Konzentration vorgenommen (Bildzeile 38).

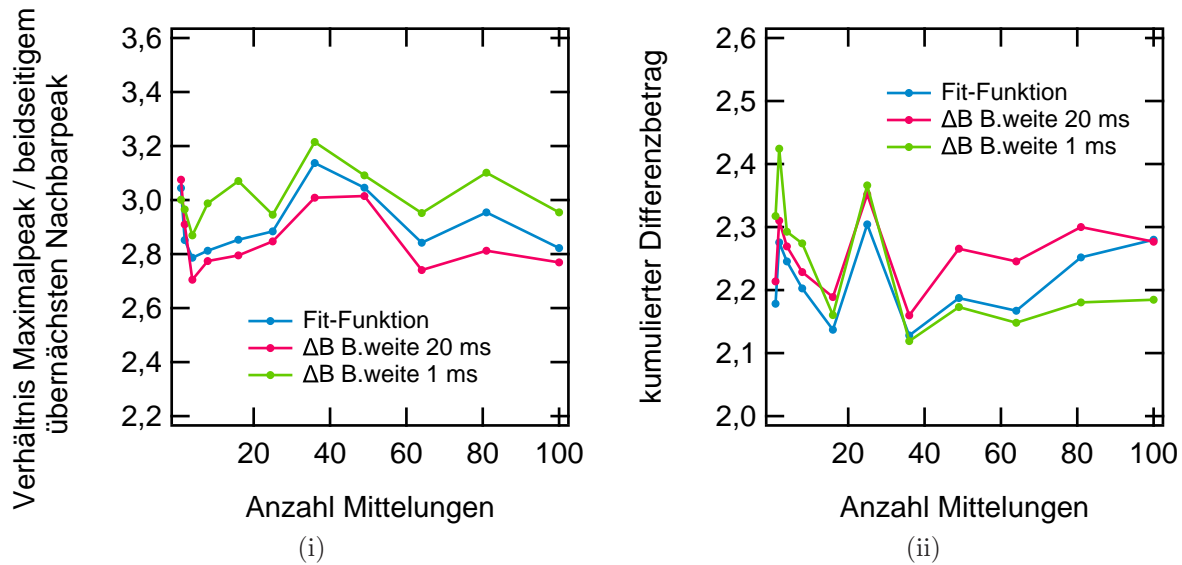


Abbildung 3.39: Einfluss von Mittelungen auf die örtliche Auflösung, bewertet über (i) die Steilheit der Signalflanke, (ii) verzerrendes Bildrauschen (mittlere Probenzeile). (ΔB -Bereichsweite 20 ms bzw. 1 ms, ΔB -Startwert 10 ms bzw. 1 ms.)

Einen starken Einfluss hat n hingegen auf das Rauschen im Bildhintergrund, auf die Amplitude in leeren Probenbereichen. Abbildung 3.40 (i) zeigt den kumulierten Differenzbetrag der leeren Probenzeile 0, normiert auf $n=1$. Der Differenzbetrag ist für niedrige Werte von n am höchsten. Bei der ΔB -Methode mit frühem Startwert (1 ms) und kurzer Bereichsweite (1 ms) und bei der Fit-Funktion ist eine kontinuierliche Reduktion bis zu $n=81$ zu erkennen. Die stärkste Reduktion ergibt sich im Bereich bis $n=8$. Bei der ΔB -Methode mit spätem Startpunkt (10 ms) und großer Bereichsweite (20 ms) ist bedingt durch die Mittelung von einzelnen Samples bei der Bildgewinnung ab $n=8$ keine weitere Reduktion mehr erkennbar. Der Differenzbetrag ist für die Bereichsweite 1 ms und den Startwert 1 ms absolut mit 13,48 mV deutlich höher als für eine Bereichsweite von 20 ms und einen Startwert von 10 ms (6,06 mV). Für alle Kurven gilt, dass ab $n=16$ nur noch marginale Verbesserungen erzielbar sind.

Die Höhe des Maximalpeaks der MNP-belegten mittleren Probenzeile ist erwartungsgemäß von der Anzahl an Mittelungen unabhängig (vgl. Abbildung 3.40 (ii)).

3.6 Erweiterung des Scanners um eine Mikroskopkamera

Um die Oberflächengüte zellbelegter Zellkulturbeutel zusätzlich zur MRX-Messung auch optisch bewerten zu können, wurde der MRX-Scanner in der Diplomarbeit von Ayşe Namdar [107] um einen Mikroskopieaufsatz erweitert. Er unterstützt die Quantifizierung der Zellpopulation und ermöglicht Aussagen zur Zelldichte und zur Zellqualität. Eingesetzt wurde

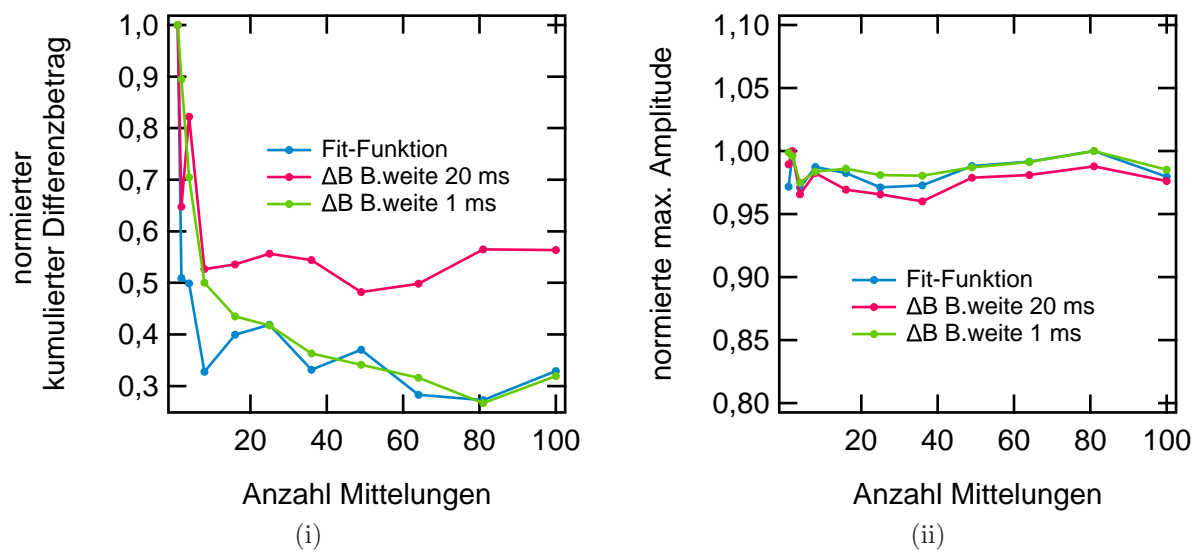


Abbildung 3.40: Einfluss von Mittelungen auf das Signal-zu-Rauschverhältnis, bewertet über (i) den Rauschanteil einer leeren Bildzeile, (ii) den Maximalwert der mittleren Bildzeile (MNP-belegt). (ΔB -Parameter: Bereichsweite 20 ms bzw. 1 ms mit Startwert 10 ms bzw. 1 ms.)

neben eigenen Versuchsaufbauten eine kommerzielle Mikroskopkamera (Modell AM-413T5 des Herstellers DinoLite [108]), dargestellt in Abbildung 3.41 (i), mit einer festen 500-fachen Vergrößerung bei 1,3 Millionen Bildpunkten. Sie kann alternativ zum Magnetrelaxometrieaufsatz (Fluxgate und Aufmagnetisierungsspule) am MRX-Scanner befestigt werden. Die Kamera bietet einen Aufsichtsbetrieb über eine integrierte LED-Ringleuchte, zusätzlich wurde eine für die Zellmikroskopie wichtige LED-Durchlichteinheit mit einstellbarer Helligkeit sowie einem Diffusorvorsatz konstruiert. Im Mikroskopiebetrieb wird die Probe im Raster unter der Kamera bewegt und es wird an jedem Rasterpunkt ein Bild aufgenommen, dazu ist die Kamera über eine USB-Verbindung mit dem Rechner verbunden. Die einzelnen Bilder werden mosaikartig um einen gewählten Startpunkt zusammengesetzt und ergeben ein Abbild des Zellkulturbeutels mit hoher Auflösung. Ein Beispielbild eines Zellpräparats (Zellen von *Allium cepa*) zeigt Abbildung 3.41 (ii).

3.7 Messzeitverkürzung durch Verwendung mehrerer Sensoren

Der Zeitbedarf einer 2D-MRX-Messung errechnet sich aus der Summe der Aufmagnetisierungs-, der Mess-, der Rechen- und der Positionierzeit, multipliziert mit der Anzahl der Mittelungen und der Anzahl der Rasterpunkte. Dieser Zeitaufwand liegt häufig bei mehreren Stunden

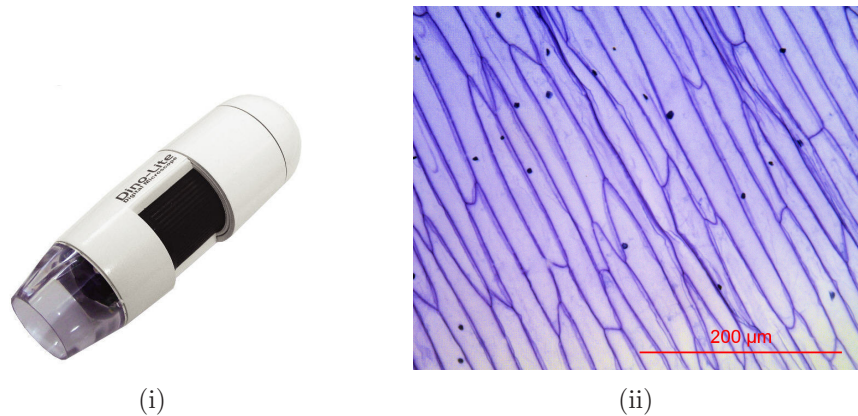


Abbildung 3.41: Mikroskopie mit dem MRX-Scanner. (i) Ausgewählter Kamerateyp, (ii) Ergebnisbild eines Mikroskopiepräparats von *Allium cepa* mit 500-facher Vergrößerung.

(Beispiel: Eine Fläche von $4 \times 4 \text{ cm}^2$ mit dem Rastermaß 1 mm erfordert bei 8 Mittelungen und jeweils 750 ms Aufmagnetisierungs- und Messzeit einen Gesamtzeitbedarf von etwa 8 h). Diese Zeit kann verkürzt werden, wenn mit mehreren Sensoren gleichzeitig gemessen wird. Der Einsatz von zwei Sensoren wurde am MRX-Scanner in der Studienarbeit von Jan Dieckhoff untersucht [109]. Demnach wird die Messzeit genau dann halbiert, wenn die Probenbreite einem ganzzahligen Vielfachen des doppelten Sensorabstands entspricht.

Anforderungen an die Sensoren Die eingesetzten Sensoren müssen möglichst gleich sein, also auf dieselbe Messsituation mit demselben Ausgangssignal antworten. Andernfalls ergeben sich Helligkeitssprünge im Bildergebnis. Dies bedingt Anforderungen an die gleiche Empfindlichkeit (Bildhelligkeit), an gleiches Sensorrauschen (Bildkontrast über das SNR) und an die gleiche örtliche Auflösung (Schärfe). Die Experimente wurden noch mit Versuchssensoren durchgeführt, die zur Messung homogener Felder ausgelegt waren. Bei diesen Exemplaren war der Fertigungsprozess noch nicht optimiert, so dass die Sensoren größere mechanische Toleranzen aufweisen. Der Aufbau der Sensoren ist mit dem Referenzsensor FG A1a aus Abschnitt 2.1.4 vergleichbar. Aus den bisher gefertigten Sensoren wurden zwei möglichst ähnliche Exemplare ausgewählt und diese so abgeglichen, dass sie dieselbe Empfindlichkeit in homogenen Feldern erzielten. Bedingt durch mechanische Unsicherheiten ergaben sich unterschiedliche Rauschleistungsdichten. Die relevanten Daten der Sensoren sind in Tabelle 3.5 zusammengestellt.

Minimaler Sensorabstand Ein wichtiges Kriterium ist der Sensorabstand. Damit sich auch bei kleineren Proben eine Messzeitverkürzung ergibt, sollte der Sensorabstand möglichst gering sein. Die Messzeit einer 25 mm breiten Probe wird bei einem Sensorabstand von 12,5 mm

Tabelle 3.5: Relevante Daten der beiden zur Simultanmessung verwendeten Sensoren.

| Merkmal | FG 81 | FG 75 |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Kompensationsspule | 366 Wicklungen | 366 Wicklungen |
| Primärspulen, je | 174 Wicklungen | 174 Wicklungen |
| Sekundärspule | 995 Wicklungen | 1017 Wicklungen |
| Kernlänge | 37 mm | 37 mm |
| Empfindlichkeit (homogen) | 64,8 kV/T | 64,8 kV/T |
| weiße Rauschleistungsdichte | 5,4 pT/ $\sqrt{\text{Hz}}$ | 8,9 pT/ $\sqrt{\text{Hz}}$ |

halbiert. Das geometrisch bedingte Minimum des Abstands beträgt 10 mm (gemessen als Abstand der Sensormittelpunkte). Der minimale Sensorabstand wird weiterhin durch das Übersprechen zwischen den Sensoren limitiert. Bei Fluxgate-Sensoren können verschiedene Effekte zum Übersprechen führen. Eine Quelle stellt das auch außerhalb des Fluxgates vorhandene Anregungsfeld dar. Sein Einfluss wird unerheblich, wenn beide Sensoren synchron getaktet sind, was dadurch realisiert wurde, dass die Takterzeugung einmalig aufgebaut wurde und beide Fluxgates gleichzeitig versorgte. Diese Asymmetrie im Elektronikaufbau kann auch zu den unterschiedlichen Rauschleistungsdichten der beiden Sensoren beitragen. Eine weitere Quelle für das Übersprechen ist das Kompensationsfeld. Der Einfluss wurde über ein Messhilfsmittel überprüft, mit dem der horizontale Abstand zweier parallel ausgerichteter Sensoren einstellbar ist. Das Messhilfsmittel ist in Abbildung 3.42 (i) dargestellt, das Prinzip der Messung wird durch Abbildung 3.42 (ii) illustriert. Es wurden Abstände zwischen 12 mm und 50 mm untersucht und dabei das Spektrum des jeweils verschobenen Sensors aufgezeichnet (Spektrumanalysator: Agilent 35670A). Bei Abwesenheit der Messgröße sind in der geschirmten Umgebung nur minimale Rest- und Störfelder zu kompensieren, so dass kein Übersprechen zwischen den Sensoren zu erwarten ist; die Messung bestätigte diese Annahme. Wenn von der Kompensationsspule das Messfeld einer Probe zu kompensieren ist, sind wesentlich stärkere Felder zu erwarten. Es wurde beispielhaft eine Flussdichte von 307 nT ausgewählt, die einer konzentrierten Nanopartikel-Probe entspricht (vgl. Abschnitt 3.3.6). Um dieses Feld im Zentrum der Kompensationsspule des im Übrigen funktionslosen Fluxgates aufzubauen, wurde ein Strom von 2,97 μA erzeugt (berechnet über den K-Faktor der Spule von 10,33 mT/A). Verwendet wurde ein Wechselfeld mit einer Frequenz von 1 kHz. Das zweite Fluxgate wurde normal in Betrieb genommen und in einem Bereich von 12 mm bis 70 mm horizontal zum ersten Fluxgate bewegt. Die Ergebnisse der Messung sind in Abbildung 3.43 aufgeführt. Zur Auswertung wurde ein Kurvenfit entsprechend des Fernfeldverlaufs

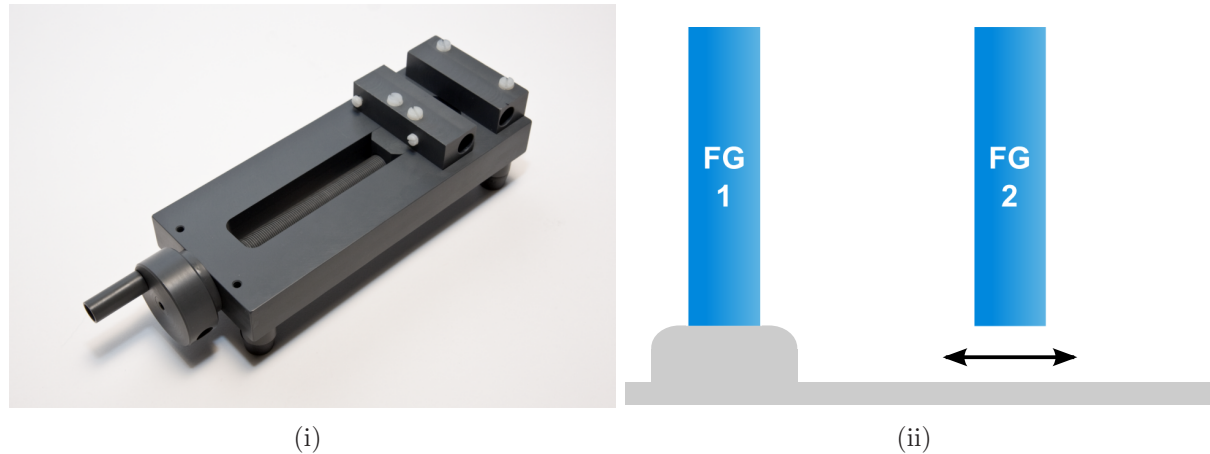


Abbildung 3.42: Messhilfsmittel zur Quantifizierung des Übersprechens zwischen zwei Fluxgates. (i) Fotografie, (ii) schematische Darstellung des Funktionsprinzips.

eines Dipols mit einer $1/r^3$ Abhängigkeit durchgeführt. Demnach lässt sich der Feldabfall beschreiben durch:

$$B_r = 1,657 \cdot 10^{-13} \cdot \frac{1}{r^3} \quad \text{Tm}^3. \quad (3.4)$$

Eine gute Übereinstimmung mit einer Abweichung von maximal 0,5 nT liegt ab einem Abstand von 30 mm vor. Beim idealen Abstand wird das Kompensationsfeld vom anderen Sensor nicht mehr detektiert. Dazu muss die Feldamplitude kleiner als dessen Rauschamplitude sein. Für Fluxgate FG 81 ist die maximale spektrale Rauschspannung ungefähr 3 μV , multipliziert mit der Sensorempfindlichkeit ergibt sich eine spektrale Rauschflussdichte von 46,29 pT. Über Gleichung 3.4 kann der ideale Abstand zu 153 mm bestimmt werden. Mit diesem Abstand wird im MRX-Scanner jedoch keine Messzeitreduktion bei üblichen Probenabmessungen erreicht. Da bei kleineren Feldamplituden ein geringerer Abstand genügt und ein geringes Übersprechen toleriert werden kann, wurde der Arbeitsabstand als Kompromiss aus Praxisnähe und Störunterdrückung zu 15 mm festgelegt. Ausgehend von 307 nT im Zentrum des ersten Sensors hat sich bei diesem Abstand die Feldamplitude bereits um einen Faktor 15 reduziert.

Anpassung des MRX-Scanners Die beiden Fluxgates wurden im gewählten Abstand über einen Halter in eine gemeinsame Aufmagnetisierungsspule eingelassen.

Zur Messung mit zwei Sensoren ist eine Modifikation der Software erforderlich. Ihre Signale müssen gleichzeitig aufgenommen und zum Auffüllen von zwei Bildspalten im Arbeitsabstand genutzt werden. Nach Vervollständigung einer Spalte wird der Verschiebetisch um das Rastermaß verfahren. Wenn der Verschiebetisch in Summe um den Arbeitsabstand der Sen-

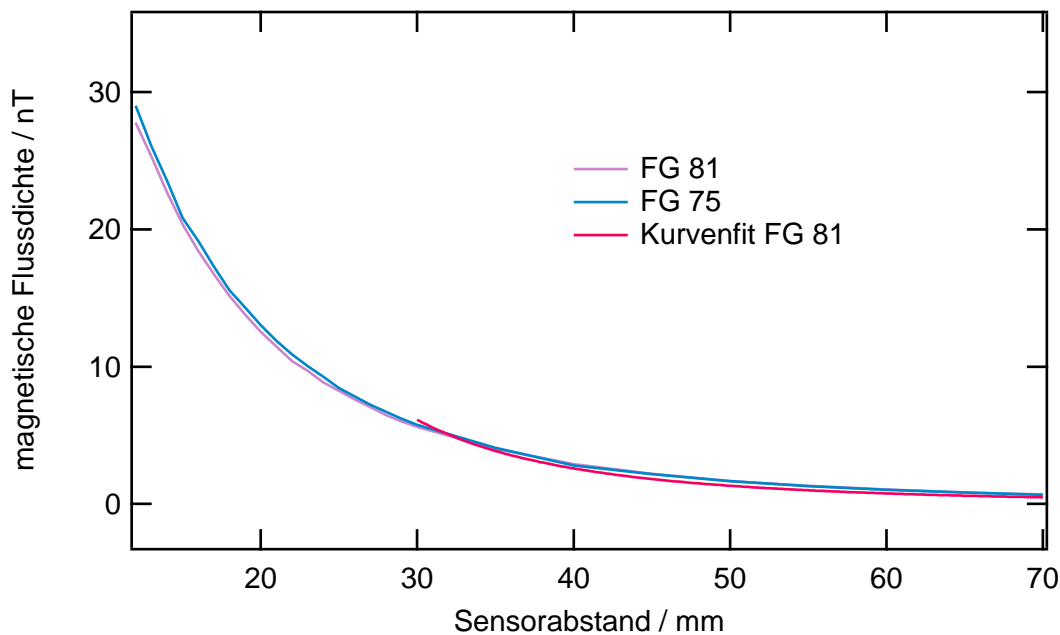


Abbildung 3.43: Übersprechen des Kompensationsfelds von 307 nT in Abhängigkeit des Sensorabstands.

soren verfahren ist, ergibt sich ein homogener Datenbestand von der Größe des doppelten Sensorabstands. Der Verschiebetisch wird jetzt um den Arbeitsabstand verfahren. Dies wird sooft wiederholt, wie das Probenmaß dem doppelten Sensorabstand entspricht. Im letzten Probenbereich wird nur mit einem Sensor gemessen, hier ergibt sich keine Zeitersparnis (vgl. Abbildung 3.44 oben). Alternativ kann im letzten Intervall auch mit einem Überlappungsbereich mit beiden Sensoren gemessen werden. In diesem Fall wird ein geringer Anteil der Tischpositionierzeit gespart. Der Vorteil liegt hauptsächlich darin, dass der zweite Sensor die rechte Probenbegrenzung nicht verlässt (vgl. Abbildung 3.44 unten). Dies ist wichtig bei Proben, die einen gewölbten oder vertieften Bereich aufweisen (z. B. Zellkontaktplatten), da andernfalls der zweite Sensor beschädigt werden würde.

Messungen und Diskussion Zur Messung mit dem System wurde FG 81 auf der linken und FG 75 auf der rechten Seite angeordnet. Messungen an starken Quellen, wie Permanentmagneten, können ohne erkennbare Bildsprünge durchgeführt werden. 2D-MRX-Messungen zeigen zunächst eine Abgrenzung der beiden Sensorbereiche. Abbildung 3.45 (i) zeigt ein unbearbeitetes Scanergebnis einer Beispielprobe (Aufbau ähnlich zur Referenzprobe). Die Abweichungen zwischen den Sensoren können auf die unterschiedliche Rauschleistungsdichte zurückgeführt werden. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass die Sensoren zwar auf gleiche Empfindlichkeit in homogenen Feldern abgeglichen sind, sich jedoch - bedingt durch mechanische Unsicherheiten im Aufbau - die Dipolfeldempfindlichkeit unterscheiden kann. In

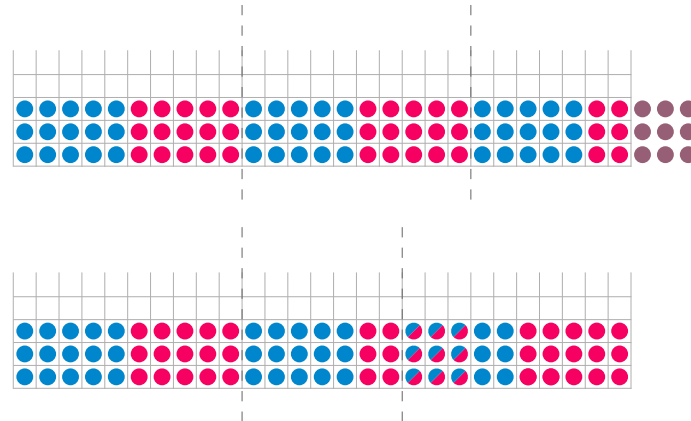


Abbildung 3.44: Möglichkeiten der Abdeckung des Scanrasters mit zwei Sensoren. Beim unteren Prinzip verlassen die Sensoren die Probenausdehnung nicht.

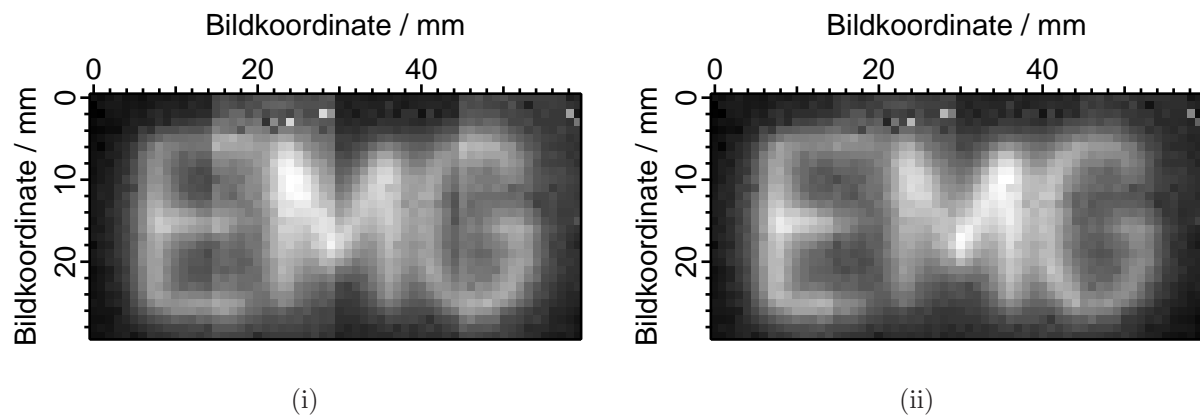


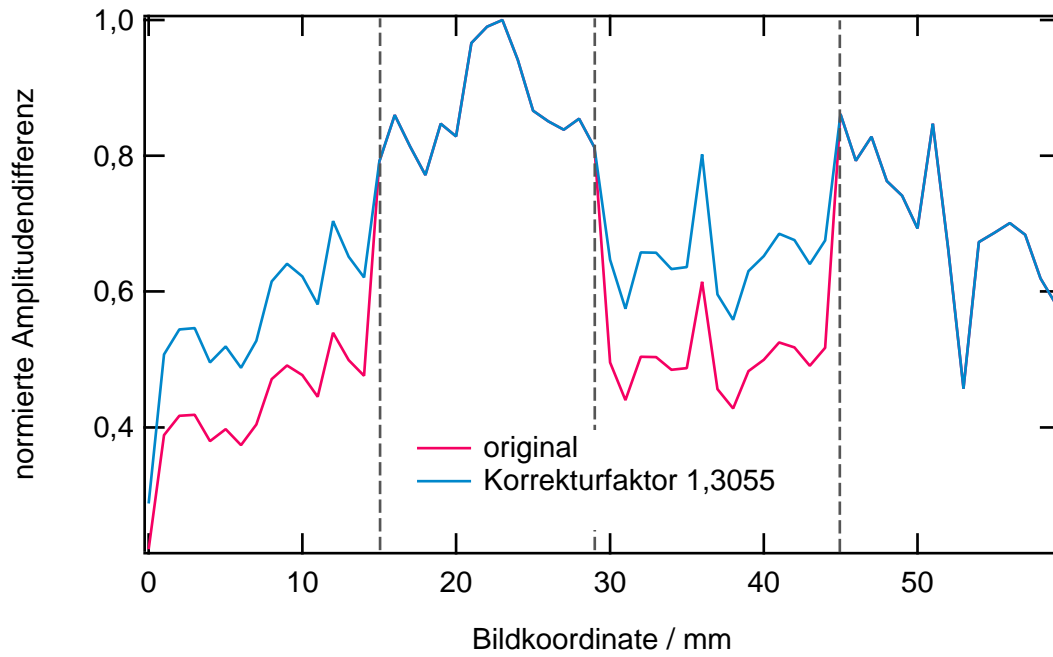
Abbildung 3.45: Bildhafte Darstellung des Resultats der Messung einer Beispielprobe mit zwei Sensoren. (i) Unbearbeitetes Ergebnis, (ii) Multiplikation des ersten und dritten Bildbereichs mit einem Korrekturfaktor von 1,3055.

der Praxis ermöglicht ein linearer Korrekturfaktor die Reduktion der Trennung der beiden Bereiche (vgl. Abbildung 3.45 (ii)). Er wurde durch Amplitudenvergleich der Bildsignale im unbelegten Probenbereich zu 1,3055 bestimmt. Abbildung 3.46 zeigt die Höhenprofile von Bildzeile 1 vor und nach der Korrektur. Eine vollständige Angleichung ist bedingt durch das unterschiedliche Sensorrauschen nicht möglich.

3.8 Messergebnisse an Zellkulturmedien

3.8.1 Berechnung der Messgrenze des Systems

Im Unterschied zur Referenzprobe ist die Konzentration an immobilisierten Partikeln in den Zellkulturmedien wesentlich geringer. Bei der Annahme von nicht miteinander wechselwir-



Abbildungung 3.46: Vergleich der Höhenprofile der unbearbeiteten sowie der korrigierten Probenzeile 1.

kenden, ideal kugelförmigen monodispersen Nanopartikeln, ergibt sich auf den Beuteloberflächen eine Monolage an immobilisierten Nanopartikeln. Zur Detektion muss die Messgrenze des Systems unter dem Relaxationssignal einer Monolage liegen. Gemäß Abschnitt 2.3.2 beträgt die Detektionsschwelle des bisher empfindlichsten Sensors FG S2 $26,4 \text{ pAm}^2$. Unter Berücksichtigung der PSF des Sensors wird im Folgenden von einem Messfleck mit der Fläche 4 mm^2 ausgegangen. Das magnetische Moment des Messflecks, vollflächig belegt mit Nanopartikeln entsprechend der Referenzprobe (vgl. Abschnitt 3.3.6) ergibt sich aus der Überlagerung der Einzelmomente. Das magnetische Moment m eines einzelnen isolierten Partikels berechnet sich zu

$$m = M_s \cdot V_{\text{Kern}} = 3,8 \cdot 10^{-19} \text{ Am}^2, \quad (3.5)$$

mit M_s der Sättigungsmagnetisierung und V_{Kern} dem Kernvolumen. Für M_s wurden gemäß [59] $4,8 \cdot 10^5 \text{ A/m}$ angenommen. Heim [53] ermittelte für den mittleren Kerndurchmesser der Nanopartikel aus der Referenzprobe $11,5 \text{ nm}$. Bei der Aufmagnetisierung muss der Effekt thermischer Fluktuationen über die Langevin-Funktion berücksichtigt werden. Sie ergibt sich für den gegebenen Partikeldurchmesser zu

$$L(x) = \coth\left(\frac{mB}{k_B T}\right) - \frac{k_B T}{mB} = 11,3 \cdot 10^{-2}, \quad (3.6)$$

mit B dem Aufmagnetisierungsfeld und $k_B T$ der thermischen Energie. Für B wurden 3,7 mT angenommen, für T wurde die Raumtemperatur 300 K angesetzt. Laut Herstellerangaben beträgt der hydrodynamische Durchmesser der Partikel 100 nm, dieser Wert konnte von Heim [53] mit dem Verfahren der dynamischen Lichtstreuung bestätigt werden. Die Partikelanzahl N auf dem Messfleck ergibt sich zu

$$N = \frac{A_{\text{Messfleck}}}{A_{\text{MNP}}} = 5,1 \cdot 10^8. \quad (3.7)$$

Das gesamte magnetische Moment m_{ges} , das von dieser Fläche ausgeht, errechnet sich zu

$$m_{\text{ges}} = N m L = 5,1 \cdot 10^8 \cdot 3,8 \cdot 10^{-19} \cdot 0,113 \text{ Am}^2 = 21,9 \cdot 10^{-12} \text{ Am}^2. \quad (3.8)$$

Damit liegt das zu messende Moment in der Größenordnung der Messgrenze des Systems. Die Annahme, dass die einzelnen Partikel nicht miteinander in Wechselwirkung treten, ist in der Realität nicht zutreffend. Mikroskopaufnahmen mit einem Transmissionselektronenmikroskop [53] zeigen, dass sich mehrere Nanopartikel zu Agglomeraten verbinden und von einer gemeinsamen Hülle umgeben sind. Innerhalb des hydrodynamischen Durchmessers befinden sich etwa 50 Kerne. Das effektive magnetische Moment erhöht sich in Abhängigkeit der Wechselwirkung der Einzelmomente. Schaller [110] zeigte durch Simulationen von magnetischen Nanopartikeln aus Magnetit mit einem mittleren Einzelkerndurchmesser von 12 nm innerhalb einer hydrodynamischen Hülle mit einem Durchmesser von 150 nm, dass sich das effektive magnetische Moment mit der Quadratwurzel der Anzahl an Einzelmomenten erhöht. Somit liegt das effektive Moment nahezu einen Faktor sechs über der Detektionsschwelle des Sensors. Es ist anzunehmen, dass die Partikel auch in der dritten Raumrichtung Agglomerate bilden, so dass von einer mehrlagigen Schicht auf der Zellkontaktplatte auszugehen ist und keine ideale Monolage vorliegt. Folglich wird das magnetische Moment weiter erhöht. Zusammengefasst wird das Messsignal der Probe mindestens eine Größenordnung über der Messgrenze liegen. Diese wird in der Realität tendenziell niedriger als in der Versuchsmessung liegen, wenn Verkippungen der Messspule zur Bestimmung der Nachweisgrenze mit berücksichtigt werden. Das magnetische Moment ist stark von der Größenverteilung der eingesetzten Partikel abhängig. Werden die Nanopartikel mit einem Kerndurchmesser von 20 nm angenommen, so ergibt sich das magnetische Moment eines einzelnen Partikels zu

$$m = M_s \cdot \frac{\pi}{6} \cdot d^3 = 2 \cdot 10^{-18} \text{ Am}^2. \quad (3.9)$$

Die Langevin-Funktion ergibt

$$L(x) = \coth\left(\frac{mB}{k_B T}\right) - \frac{k_B T}{mB} = 0,498 \quad (3.10)$$

vom theoretischen Gesamtmoment. Selbst unter der Annahme eines einzelnen Kerns innerhalb einer Hülle eines Durchmessers von 100 nm berechnet sich das Gesamtmoment aller Partikel auf dem Messfleck zu

$$m_{\text{ges}} = NmL = \frac{A_{\text{Messfleck}}}{A_{\text{MNP}}} mL = 5,1 \cdot 10^8 \cdot 2 \cdot 10^{-18} \cdot 0,498 Am^2 = 508 \cdot 10^{-12} Am^2 \quad (3.11)$$

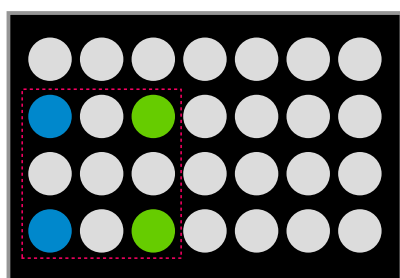
und liegt damit um einen Faktor 20 über der Detektionsgrenze des Sensors. Die Magnetrelaxometrie ist zusammenfassend von den zur Verfügung stehenden Nanopartikeln abhängig und kann im Speziellen auch eine Monolage von immobilisierten Partikeln detektieren.

3.8.2 Nicht-strukturiert biotinylierte Zellkontaktplatte

Die Funktionalität der Kette aus Primärmodifikation der Zellkulturfolien, der Sekundärmodifikation und der Anbindung und Immobilisierung der magnetischen Nanopartikel wurde an einer Zellkontaktplatte überprüft. Die Primärmodifikation der Zellkulturfolie (Teilstück eines „Cell Differentiation Bag“, Hersteller Miltenyi Biotec [111]) wurde von den Innosurf-Projektpartnern am Fraunhofer-IST mit dem Atmosphärendruck-Plasma-Beschichtungsverfahren durchgeführt. Als Prozessgas wurde 3-Aminopropyl-Trimethoxysilan (APTMS) verwendet. APTMS ist ein Alkoxysilan, welches drei Methoxy-Gruppen aufweist, über die eine Bindung zum Folienmaterial vorgenommen wird. Die organische Umgebung für die Zelladhärenz wird von der Aminogruppe bereitgestellt. Die modifizierte Folie wurde am Helmholtz-HZI mit einem Gewebekleber an der Zellkontaktplatte fixiert. Es wurden vier Gefäße ausgewählt, von denen gemäß Abbildung 3.47 (i) zwei am HZI als Sekundärmodifikation biotinyliert wurden. Am EMG wurden in jedem Gefäß 10 µL streptavidinbeschichtete magnetische Nanopartikel (Eigenschaften gemäß Tabelle 3.6) in 490 µL PBS-Puffer suspendiert und für 20 h auf einem Schwenktisch inkubiert. Durch die weit verbreitete Biotin/Streptavidin-Wechselwirkung [112] werden die magnetischen Nanopartikel an der Zellkulturfolie fixiert und somit immobilisiert. Die Belegung der magnetischen Nanopartikel wurde mit dem MRX-Scanner gemessen, die verwendeten Einstellungen sind in Tabelle 3.7 angegeben. Die bildhafte Darstellung in Abbildung 3.47 wurde mit dem Kurvenfit des phänomenologischen Modells erzeugt und dabei die mobilen und gebundenen Nanopartikel getrennt dargestellt. Das auf das Maximum normierte Höhenprofil von Bildzeile Nr. 41 ist in Abbildung 3.48 dargestellt. Demnach bleibt die Intensität der ungebundenen Partikel zwischen biotinylierten und nicht-biotinylierten Gefäßen annähernd gleich. Dies deutet darauf hin, dass der Anteil gebundener

Tabelle 3.6: Eigenschaften der in der biotinylierten Zellkontaktplatte eingesetzten magnetischen Nanopartikel.

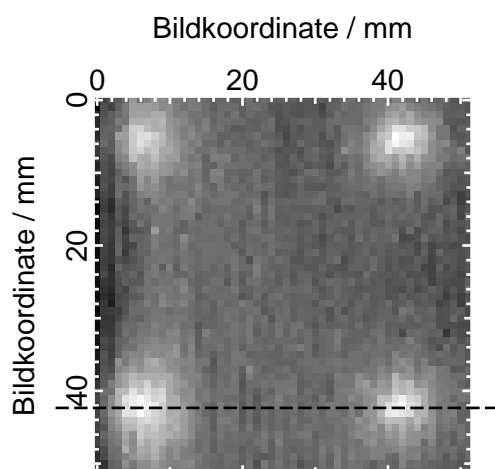
| | |
|--------------------|--------------------------|
| Hersteller | chemicell GmbH |
| Typ | fluidMAG-BC/Streptavidin |
| Hülle | Stärke |
| Funktionalisierung | Streptavidin |
| Feststoffanteil | 10 mg/mL |
| Eisenanteil | 6,27 mg/mL |



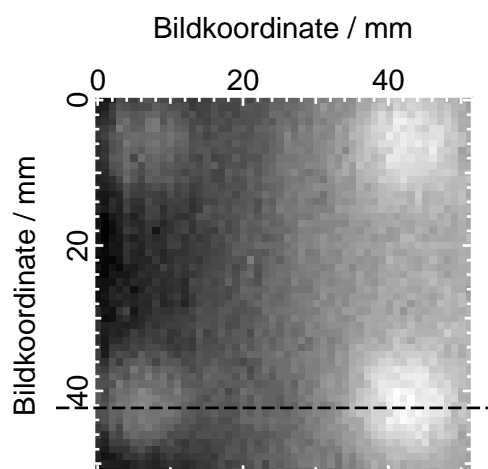
(i) Lage der biotinylierten (grün) und nicht-biotinylierten (blau) Bereiche auf der Zellkontaktplatte.

Tabelle 3.7: Verwendete Messparameter.

| | |
|--------------------|-----------------------------------|
| Messfläche | 53x53 mm ² |
| Rastermaß | 1 mm |
| Anzahl Mittelungen | 9 |
| Aufmagnetisierung | $B_{\text{mag}} = 2,9 \text{ mT}$ |



(ii)



(iii)

Abbildung 3.47: Grafische Darstellung der Scanergebnisse zur nicht-strukturierten Zellkontaktplatte. (ii) Mobile Partikel, (iii) immobilisierte Partikel.

Partikel bezogen auf die Anzahl mobiler Partikel im Überstand gering ist. Ein deutlicher Unterschied ergibt sich bei den gebundenen Partikeln. Die Amplitude ist im biotinylierten Gefäß um den Faktor fünf höher, was beweist, dass Nanopartikel in diesen Gefäßen durch eine funktionierende Biotin/Streptavidin-Bindung immobilisiert wurden. Dass auch

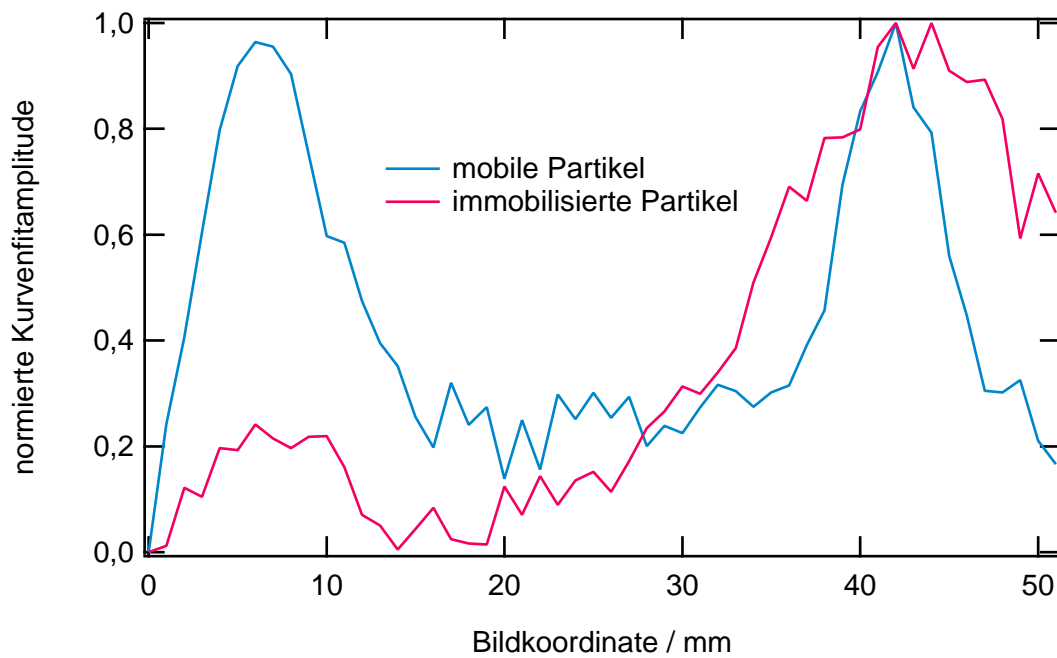


Abbildung 3.48: Höhenprofil von Bildzeile 41 aus Abbildung 3.47.

im nicht-biotinylierten Gefäß immobile Nanopartikel nachgewiesen wurden, kann durch Sedimentation von großen Partikelclustern, Immobilisierung durch sedimentierte Partikel oder durch unspezifische Bindungen erklärt werden.

3.8.3 Strukturiert biotinylierte Zellkontaktplatte

Mit einer kreuzförmigen Beschichtungselektrode (Linienbreite 1 mm, Linienlänge 10 mm) wurde die Möglichkeit einer strukturierten Modifikation und anschließenden spezifischen, selektiven Bindung von magnetischen Nanopartikeln untersucht. Nach erfolgter Primärmodifikation und sekundärer Biotinylierung war die Struktur bereits optisch auf dem Folienmaterial erkennbar. Die Inkubation der magnetischen Nanopartikel wurde gemäß Tabelle 3.8 durchgeführt.

Die Fotografie des Probengefäßes zeigt gemäß Abbildung 3.49, dass sich (i) nach 24 h Inkubationszeit noch keine Kreuzstruktur ausgebildet hat und dass (ii) diese nach 72 h Inkubationszeit vollständig ausgebildet vorliegt. Die Partikel waren chemisch gebunden und ließen sich nicht durch Schwenkbewegungen, sondern nur durch mechanisches Schaben von der Oberfläche lösen. Seitlich der Kreuzstruktur wies die Probe eine schwächere Braunfärbung auf, die auch nach Entfernung des Überstands verblieb und nicht durch Schaben gelöst werden konnte. Hier liegen entweder starke unspezifische Bindungen vor oder die Nanopartikel sind an der Folienoberfläche immobilisiert. Eine Messung mit einem Profilometer zeigte eine raue Oberfläche, die im Probenansatz möglicherweise mit magnetischen Nanopartikeln aufgefüllt

Tabelle 3.8: Experimentansatz der strukturierten Zellkontaktplatte.

| | |
|---------------------------|---|
| verwendete Nanopartikel | 20 μL , fluidMAG-BC/Streptavidin |
| verwendetes Puffermedium | 380 μL , PBS |
| Inkubationszeit, bewegt | 24 h |
| Inkubationszeit, unbewegt | 48 h |
| Inkubationstemperatur | Raumtemperatur |

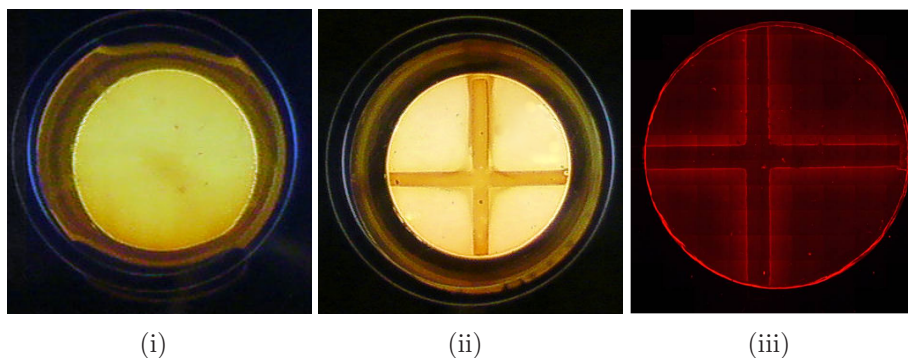


Abbildung 3.49: Fotografie des Probengefäßes der strukturierten Zellkontaktplatte nach Inkubation von (i) 24 h ohne sichtbare Kreuzstruktur und (ii) 72 h mit ausgeprägter Kreuzstruktur. (iii) Verteilung streptavidinbeschichteter Fluoreszenzmarker eines alternativen Ansatzes.

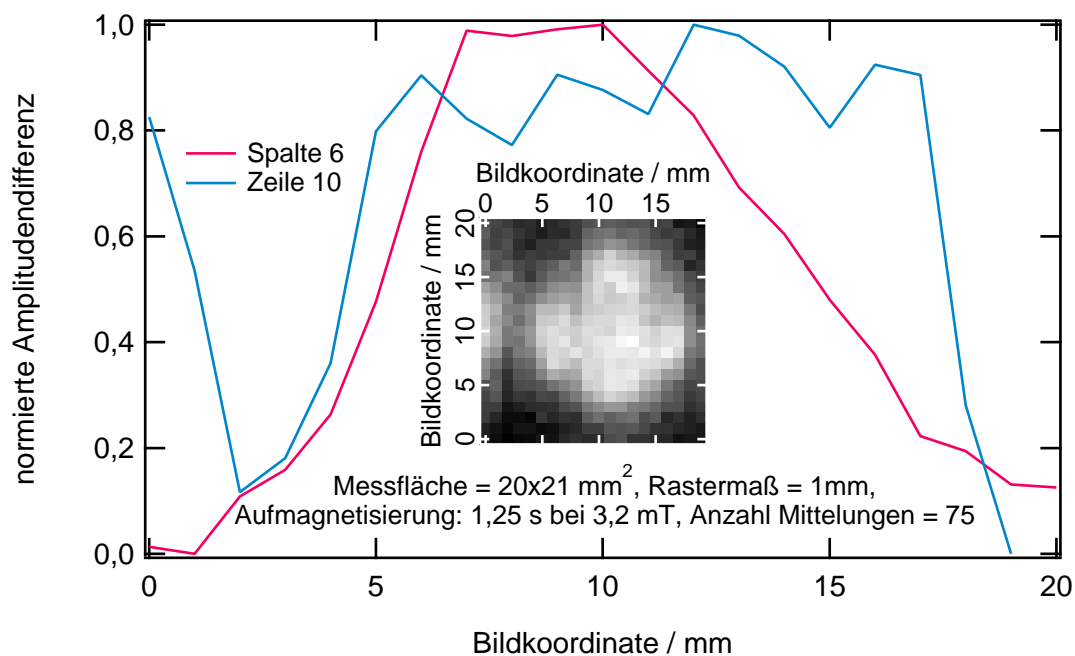


Abbildung 3.50: Verwendete Messparameter und grafische Darstellung der reproduzierten Kreuzstruktur mit Höhenprofil von Zeile 6 und Spalte 10, nominelle Breite der Kreuzstruktur 1 mm.

war, die so immobilisiert wurden. Dies wird durch Sedimentation schwerer Partikel gefördert. Für eine 2D-MRX-Messung ist dies hinderlich; die durch Sedimentation oder durch unspezifische Bindungen an das Folienmaterial immobilisierten Nanopartikel können messtechnisch nicht von den durch die Biotin/Streptavidin-Bindung immobilisierten Nanopartikeln unterschieden werden. Im befüllten Zustand kann die Zellkontaktplatte nicht gewendet werden, somit ist auch eine 2D-MRX-Messung nur von der Probenunterseite möglich. Ein versuchsweises Blocken von unspezifischen Bindungen mit biotinyliertem Rinderserumalbumin (BSA) zeigte keinen Einfluss. Abbildung 3.49 (iii) zeigt einen weiteren Experimentansatz, bei dem neben den streptavidinbeschichteten magnetischen Nanopartikeln auch streptavidinbeschichtete Fluoreszenzmarker verwendet wurden. Beide Marker sammelten sich vorwiegend am Randbereich der Kreuzstruktur sowie insbesondere im unbeschichteten Probenbereich an. Diese Versuche zeigen, dass noch Unsicherheiten im Beschichtungsprozess bestehen.

Eine 2D-MRX-Messung wurde mit den Einstellungen nach Abbildung 3.50 vorgenommen. Im Unterschied zur Messung aus Abschnitt 3.8.2 war der Anteil gebundener Nanopartikel am Folienmaterial gering, zur Visualisierung der Struktur waren 75 Mittelungen notwendig. Die Relaxationskurven zeigen qualitativ nur einen sehr geringen Unterschied zwischen der Bildkoordinate in der Kreuzstruktur und im Leerbereich der Probe. Im Ergebnis (Abbildung 3.50, nicht entfaltet), erstellt über den Kurvenfit, wird die Kreuzstruktur reproduziert. Die ebenfalls dargestellten Höhenprofile von Spalte 6 und Zeile 10 bestätigen dies. Die Auflösung bleibt aufgrund hoher unspezifischer Bindungen hinter den Erwartungen zurück. Das Messsignal der Kreuzstruktur wird durch das Hintergrundsignal der in der Folie immobilisierten magnetischen Nanopartikel überlagert. Der Einsatz eines Zellkulturbeutels ist möglicherweise vorteilhafter. Da dieser von der Oberseite gemessen werden kann, sind Sedimentationseffekte unkritisch.

3.9 Vergleichende MRX-Messungen mit Dipolfeld-optimierten Fluxgates

Die gemäß Abschnitt 2.3.2 gesteigerte örtliche Auflösung der zur Messung von Dipolfeldern optimierten Fluxgates wurde durch 2D-MRX-Messungen an der Referenzprobe überprüft (mit den Standard-Messparametern ohne Entfaltung, vgl. Abschnitt 3.3.6). Abbildung 3.51 zeigt das normierte, rechtsseitige Höhenprofil des geraden Nanopartikel-Balkens aus der mittleren Bildzeile. Gegenüber dem zur Messung homogener Felder ausgelegten Referenzfluxgate FG A1a zeigen die neuen Sensoren eine deutlich steilere Flanke, das beste Ergebnis bietet das geschirmte Fluxgate S2. Zur Quantifizierung wurde die Fläche des gesamten Höhenprofils berechnet (vgl. Abbildung 3.52). Durch Freilegen des Kernendes bzw. eine Verkleinerung

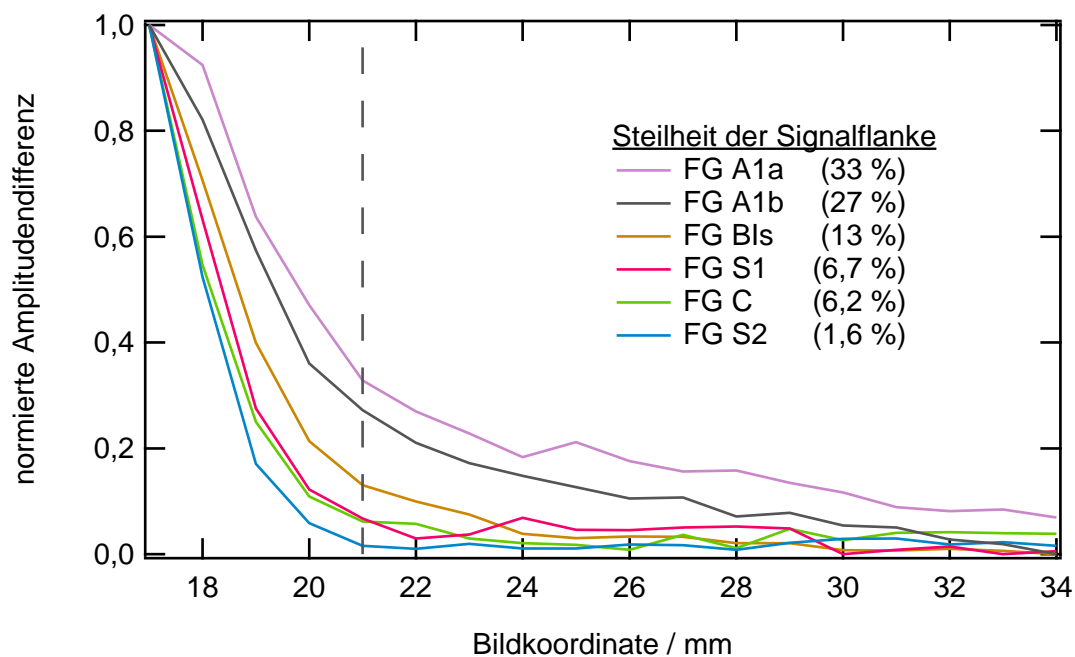


Abbildung 3.51: Vergleich der Steilheit der Flanke der mittleren Bildzeile der Beispielprobe, berechnet als Verhältnis des viertnächsten Messwerts bezogen auf den Maximalpeak, gemessen mit verschiedenen Sensoren.

des Kern-Probenabstands reduziert sich gemäß Abschnitt 3.5.2 die Kurvenfläche um 16 % (FG A1b). Eine deutliche Verbesserung erfolgt durch das Verkleinern der Sekundärspule und deren Positionierung am Fußpunkt des Sensors in Probennähe. Die Kurvenfläche ist um 43 % kleiner (FG BIs). Die Reduzierung der Kernlänge auf den Bereich der Sekundärspulengröße steigert bei FG C die örtliche Auflösung und reduziert die Kurvenfläche um 51 %. Eine weitere Verbesserung kann durch die Schirmung erreicht werden. FG S1 mit einer Kernlänge von 37 mm weist eine Kurvenfläche vergleichbar mit dem kleinen, ungeschirmten FG C auf (Reduktion um 50 %). Fluxgate S2 mit dem größten Signal-zu-Rauschabstand zeigt die kleinste Kurvenfläche mit 59 %iger Flächenreduktion.

Weiterhin wird ein steilerer Übergang von Bereichen mit magnetischen Nanopartikeln in einen leeren Probenbereich erreicht. Das Amplitudenverhältnis zwischen dem Maximalpeak und dem rechtsseitigen viertnächsten Wert (4 mm vom Maximum entfernt) wurde in den Höhenprofilen in Abbildung 3.51 bewertet. Die neuen Sensoren zeigen hier ebenfalls eine stetige Verbesserung. Eine qualitative Bewertung der Verbesserung der örtlichen Auflösung ermöglicht Abbildung 3.53 durch eine Gegenüberstellung der grafischen Reproduktion der gesamten Fläche, erstellt mit FG A1a und FG S2.

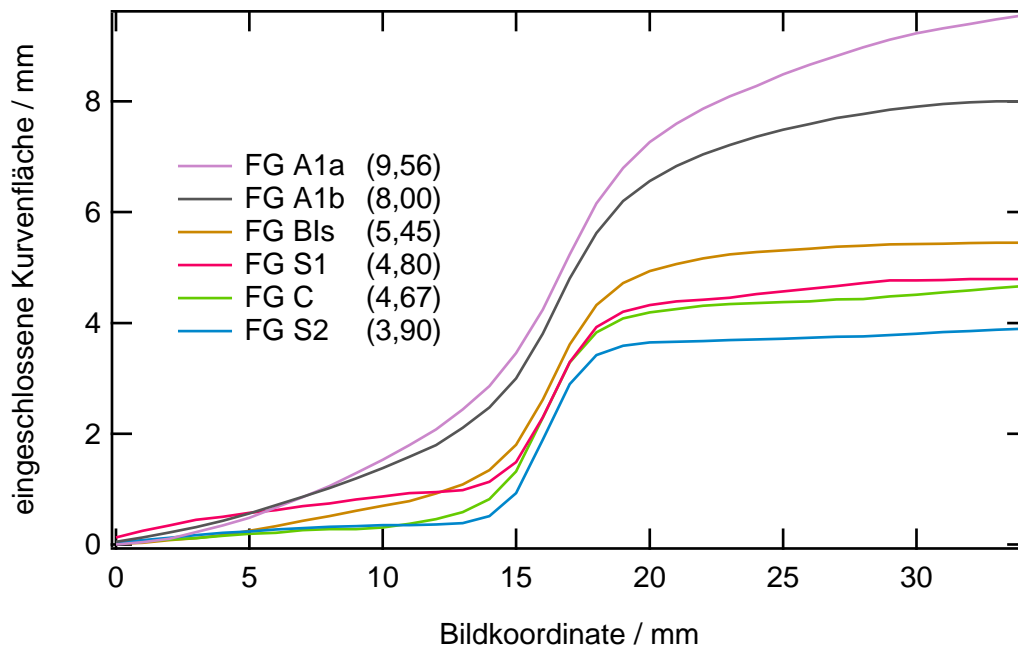


Abbildung 3.52: Flächenzunahme der Messung der Beispielprobe für die mittlere Bildzeile in Abhängigkeit der Bildkoordinate, gemessen mit verschiedenen Sensoren.

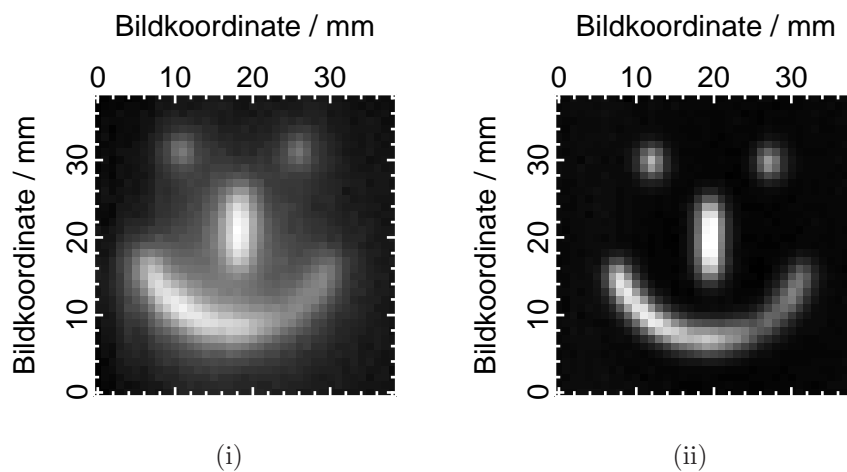


Abbildung 3.53: Qualitativer Vergleich der Verbesserung der örtlichen Auflösung durch den Einsatz der optimierten Sensoren. Messung mit FG A1a (i) bzw. FG S2 (ii).

3.9.1 Vergleich mit kommerziellem Fluxgate

Eine 2D-MRX-Messung der Referenzprobe wurde mit dem rauscharmen kommerziellen dreiachsigen Fluxgate Mag-03IE des Herstellers Bartington Instruments [113] durchgeführt. Es besteht aus drei jeweils in ein Keramikröhrchen eingelassenen einzelnen Sensoren. Zur Position der Sensorkerne innerhalb der Röhrchen werden keine Angaben gemacht. Die Ergebnisse in Abbildung 3.54 zeigen keine Reproduktion der Probenstrukturen, weder in der grafischen Darstellung noch im Höhenprofil. Es liegt nahe, dass die Sensorkerne zentriert innerhalb des Keramikröhrchens liegen und ein geschätzter Abstand des Kernfußpunkts zum Endpunkt des Keramikröhrchens von etwa 5 mm vorliegt. Gemäß Abschnitt 3.5.2 führt ein Probenabstand >1 mm zu einer deutlichen Verschlechterung der örtlichen Auflösung, die durch ein mechanisches Ablängen des Röhrchens vermutlich steuerbar ist.

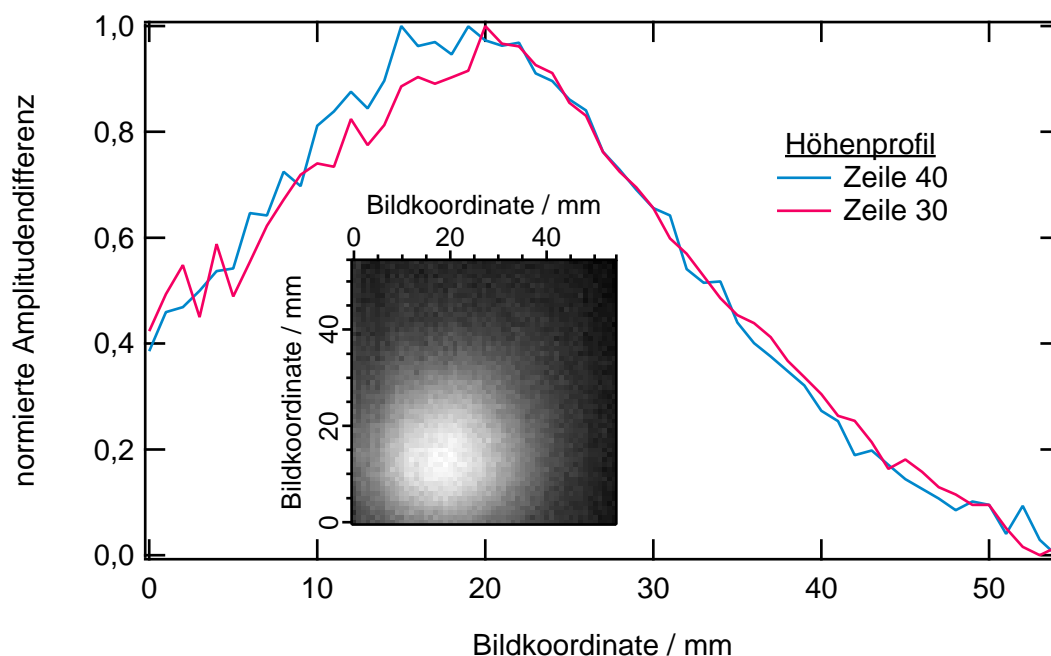


Abbildung 3.54: Darstellung des Scanergebnisses der Referenzprobe, erstellt mit dem kommerziellen Fluxgate.

3.10 Zusammenfassung und Diskussion

In diesem Kapitel wurde der MRX-Scanner beschrieben und charakterisiert, der zur zweidimensionalen Vermessung und grafischen Darstellung von verteilten magnetischen Nanopartikeln entwickelt wurde. Zur Positionierung der Probe unter dem feststehenden Magnetfeldsensor wird ein kommerzieller X/Y-Verschietisch eingesetzt, der aus metallischen Komponenten besteht und dessen Schrittmotoren Permanentmagnete beinhalten. Beides sind kritische Faktoren für MRX-Messungen, doch es konnte gezeigt werden, dass mit Abschirmmaßnahmen der Motorgehäuse und einem Abstand von etwa 30 cm zwischen Sensor und Verschietisch auch empfindliche MRX-Messungen durchführbar sind. Die Ausrichtung der magnetischen Momente erfolgt mit dem Magnetfeld einer Zylinderspule, die von einer Elektronik angesteuert wird, die aus anderen Arbeiten übernommen werden konnte. Aus den gemessenen Relaxationskurven wird jeweils ein Bildpunkt berechnet. Die Bildpunkte aller Messorte ergeben ein Rasterbild, das die flächige Verteilung der magnetischen Nanopartikel ausdrückt. Zwei Bildgewinnungsmethoden wurden vorgestellt. Die ΔB -Methode berechnet einen Amplitudendifferenzwert und ist einfach realisierbar. Die zweite Methode nutzt einen Kurvenfit der Relaxationskurve mit einem phänomenologischen Modell und erlaubt quantitative Aussagen zu den relativen Konzentrationen von gebundenen und ungebundenen magnetischen Nanopartikeln in der Probe. Durch Experimente konnte gezeigt werden, dass beide Methoden die gebundenen Partikel im Bildergebnis isoliert darstellen können. Im Gegensatz zum Kurvenfit ist dies bei der ΔB -Methode - in Abhängigkeit der Größenverteilung der magnetischen Nanopartikel - mit einem Signalverlust verbunden. Ferner kann der Kurvenfit ohne weitere Zwischenrechnungen auch mobile Partikel isoliert darstellen. Die aus dem Mikroskopiebereich weithin bekannte Methode der Entfaltung der bildhaften Daten kann auch beim MRX-Scanner mit der gemessenen Punktspreizfunktion des Sensors angewendet werden und führt zu einer deutlichen Verbesserung der Ortsauflösung.

Es wurden mehrere Ansätze diskutiert, die zu einer Verkürzung der Messzeit führen, die - je nach Probenfläche und Rastermaß - oftmals mehrere Stunden beträgt und für Messungen an empfindlichen Probenstrukturen hinderlich sein kann. Durch eine Simulation des Aufmagnetisierungsprozesses und eine experimentelle Verifikation konnte gezeigt werden, dass sich die Aufmagnetisierungszeit bei der üblichen Flussdichte von 3,7 mT bei vernachlässigbaren Signalverlusten von vormals 750 ms auf 250 ms reduzieren lässt, wenn geeignete Partikel genutzt werden. Ebenso lässt sich mit geeigneten Partikeln, wenn ein Signalverlust von bis zu 5 % toleriert wird, die Messzeit von vormals 750 ms auf 500 ms reduzieren. Zur weiteren Zeitersparnis bietet sich zukünftig die Option, die Aufmagnetisierung der Probe bereits während ihrer Positionierung durchzuführen. Weiterhin wurde die parallele Messung mit zwei Sensoren diskutiert, die zu einer Halbierung der Messzeit führen kann. Hierbei ist es

besonders wichtig, dass beide Sensoren möglichst identisch sind. Bei dem gewählten Arbeitsabstand von 15 mm muss ein Übersprechen zwischen den Sensoren toleriert werden. Hier können sich die im vorherigen Kapitel vorgestellten geschirmten Fluxgates für zukünftige Anwendungen vorteilhaft erweisen. Über diesen Aspekt hinaus bieten die neuen Sensoren durch ihr verbessertes Herstellungsverfahren auch eine bessere Reproduzierbarkeit.

Messungen an nicht-strukturierten Zellkontaktplatten konnten zeigen, dass der MRX-Scanner in der Lage ist, an beschichteten Kunststofffolien durch spezifische Bindung immobilisierte Nanopartikel zu detektieren und isoliert darzustellen, wenn gleichzeitig ihr Messsignal von Signalen mobiler Partikel überlagert ist.

Vergleichende Messungen mit den zur Detektion von Dipolfeldern optimierten Sensoren zeigten gegenüber dem auf homogene Felder optimierten Sensor eine deutliche Auflösungsverbesserung.

4 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde zur zweidimensionalen Messung und grafischen Darstellung von verteilten magnetischen Nanopartikeln ein Magnetrelaxometrie-Scanner entwickelt und charakterisiert, der zur Messung Fluxgate-Sensoren verwendet.

Fluxgate-Sensoren gehören zu den empfindlichsten bei Raumtemperatur arbeitenden Magnetfeldsensoren, die gegenüber den empfindlicheren SQUID-Sensoren Vorteile bieten, denn sie erlauben die Messung des Absolutfeldbetrags und erfordern keine aufwendige Kühlvorrichtung.

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass die Geometrie von Fluxgate-Sensoren, die normalerweise auf die Messung homogener Magnetfelder optimiert ist, auf die Messung von Dipolfeldern angepasst werden muss. Durch Finite-Elemente-Simulationen sowie durch verifizierende Messungen an realisierten Sensoren wurde gezeigt, dass der Ort der höchsten Flussdichte auf dem Sensorkern in homogenen Feldern und Dipolfeldern verschieden ist und dementsprechend die Lage der Detektionsspule angepasst werden muss. In homogenen Feldern ergibt sich die höchste Flussdichte im Mittelpunkt des Kerns, in Dipolfeldern liegt dieser Ort jedoch in unmittelbarer Nähe zur Signalquelle. Für den Einsatzzweck in dieser Arbeit, bei dem der Fluxgate-Sensor aufrecht stehend über einer Verteilung von magnetischen Nanopartikeln betrieben wird, ist dies der Sensorfußpunkt. Um eine hohe Feldauflösung zu erreichen, sollten die Wicklungen der Detektionsspule vorwiegend an diesem Ort aufgebracht werden, insgesamt liefert eine größere und längere Detektionsspule ein höheres Signal. Für die Optimierung der Ortsauflösung ist es hingegen sinnvoller, die Detektionsspule möglichst kurz zu gestalten und direkt am Ort der höchsten Flussdichte auf dem Sensorkern anzubringen. Auch bei der Wahl der Kernlänge ist ein Kompromiss aus Orts- und Feldauflösung zu wählen, denn über den Entmagnetisierungsfaktor führt ein längerer Kern zwar zu einer besseren Feldauflösung, jedoch zu einer schlechteren Ortsauflösung. Die so gefertigten Sensoren besitzen eine asymmetrisch auf dem Kern platzierte Detektionsspule und erreichen damit gegenüber Sensoren mit zentrischer Detektionsspule sowohl eine deutlich verbesserte Orts- als auch Feldauflösung. Da die Sensoren, die in dieser Arbeit gefertigt wurden, eine homogen gewickelte Kompensationsspule besitzen, deren Länge ungefähr der Kernhöhe der Sensoren entspricht, sind ihre Rauschwerte in homogenen Feldern im Vergleich jedoch schlechter. Die Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit haben gezeigt, dass es zur Messung von Dipolfeldern vorteilhaft

ist, den Sensor mit einer Schirmung aus hochpermeablem Material zu versehen, die nur den Ort ungeschirmt lässt, der sich direkt an der Signalquelle befindet. Im diskutierten Anwendungsfall war dies der Sensorfußpunkt. Durch die Schirmung koppelt bevorzugt das Feld der direkt am ungeschirmten Punkt liegenden Dipolquelle in den Sensor ein und sowohl Signale von benachbarten Dipolquellen als auch von homogenen (Stör-)Feldern werden unterdrückt. Auf diese Weise kann sowohl die Orts- als auch die Feldauflösung weiter verbessert werden, während die Empfindlichkeit gegenüber homogenen Feldern reduziert wird.

Die so optimierten Sensoren bilden die Basis des MRX-Scanners. Dieser verwendet zur Positionierung der Probe einen kommerziellen Verschiebetisch. Obwohl dieser aus metallischen Komponenten besteht und seine Schrittmotoren sogar Permanentmagnete in ihren Rotoren verwenden, konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass empfindliche zweidimensionale Magnetrelaxometrie-Messungen mit praxisnahen Sensorabständen möglich sind, wenn das Verschiebetischgehäuse magnetisch geschirmt wird. Es konnte gezeigt werden, dass der MRX-Scanner in der Lage ist, magnetische Nanopartikel zu detektieren, die durch spezifische Bindung an präparierten Kunststofffolien immobilisiert wurden und deren Messsignal von Signalen mobiler Partikel überlagert wurde. Um die flächige Verteilung der magnetischen Nanopartikel in der Probe grafisch darzustellen, wurden zwei Methoden vorgestellt, von denen beide die isolierte Darstellung der immobilisierten Partikel ermöglichen, die sich in Nachbarschaft zu mobilen Partikeln befinden. Die ΔB -Methode nutzt hierzu eine Amplitudendifferenz der gemessenen Relaxationskurven und ist in der Praxis einfach anzuwenden. Alternativ kann die grafische Darstellung auch über einen Kurvenfit der Relaxationskurven mit einem phänomenologischen Modell erfolgen. Dieser Ansatz ermöglicht quantitative Aussagen zur relativen Konzentration von gebundenen als auch von mobilen Nanopartikeln. Die Auflösung der Bildergebnisse des Scanners lässt sich mit der aus dem Bereich der Mikroskopie bekannten Entfaltung über die gemessene Punktspreizfunktion der Sensoren verbessern.

Ausblick

Eine wichtige weiterführende Aufgabe im Bereich der Sensorentwicklung ist die Verfeinerung der Simulationsmodelle, um präzise quantitative Aussagen über weitere mögliche Optimierungen der Geometrie liefern zu können. Ebenso ist wichtig, die Reproduzierbarkeit der im manuellen Prozess hergestellten Sensoren zu überprüfen, dies gilt vor allem für die Klärung der Gleichmäßigkeit der magnetischen Eigenschaften über die Länge des bandförmigen Kernmaterials. Weiterhin sollte die Geometrie der Kompensationsspule der Sensoren überdacht und an den Verlauf der Flussdichte im Sensorkern in Dipolfeldern angepasst werden, dies könnte eine zusätzliche Steigerung der Feldauflösung ermöglichen.

Seitens des MRX-Scanners sind eine messtechnische Überprüfung der Detektionsschwelle sowie eine Überprüfung der Störsicherheit beim Betrieb außerhalb geschirmter Umgebungen sinnvoll. Für Laboranwendungen wie die Untersuchung der modifizierten Zellkulturbeutel kann die Verkleinerung des MRX-Scanners hin zu einem transportablen Gerät sinnvoll erscheinen, hierzu sind Untersuchungen über die Störwirkung von kleineren Verschiebetischen durchzuführen, die möglicherweise die Integration des Gesamtsystems in ein kompaktes Gehäuse erlauben.

Lebenslauf

| | |
|-------------------------|--|
| 1987 - 2000 2000 | 13-jährige Schulbildung <i>allgemeine Hochschulreife</i> |
| 2000 - 2001 | Wehrersatzdienst |
| 2001 - 2007 2007 | Studium der Elektrotechnik an der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig <i>Abschluss als Diplom-Ingenieur</i> |
| 2008 - 2011 | Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Elektrische Messtechnik und Grundlagen der Elektrotechnik, Technische Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig |

Eigene Veröffentlichungen und Publikationen

Veröffentlichungen in Zeitschriften

Rühmer, D.; Shanmuganathan, P.; Ludwig, F.; Schilling, M.: *Spatial and field resolution of wire-wound fluxgates in magnetic dipole fields*. In: Sensors and Actuators A: Physical 173 (2012), Nr. 1, S. 30-35

Rühmer, D.; Heim, E.; Wawrzik, T.; Ludwig, F.; Schilling, M.: *Magnetic relaxation imaging of magnetic nanoparticle distributions*. In: IFMBE Proceedings 25/7 (2009), S. 418-420

Rühmer, D.; Heim, E.; Hirsch, A.; Piel, R.; Wawrzik, T.; Ludwig, F.; Schilling, M.: *Magnetic relaxation imaging with a fluxgate sensor scanner*. In: Proceedings SENSOR 2009, Volume II (2009), S. 29-33

Präsentierte Vorträge und Posterbeiträge auf Tagungen

Vorträge

1. Rühmer, D.; Heim, E.; Hirsch, A.; Piel, R.; Stewing, F.; Ludwig, F.; Schilling, M.: *Magnetic relaxation imaging with a fluxgate sensor scanner*, Sensor und Test, 2009, Nürnberg, Deutschland
2. Rühmer, D.; Heim, E.; Wawrzik, T.; Ludwig, F.; Schilling, M.: *Magnetic relaxation imaging of magnetic nanoparticle distributions*, World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, 2009, München, Deutschland

3. Rühmer, D.; Ludwig, F.; Schilling, M: *Magnetic relaxation imaging using a fluxgate based scanner*, 8th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, 2010, Rostock, Deutschland
4. Rühmer D.; Janošek, M.; Ludwig, F.; Schilling, M.: *Optimierung des Magnetrelaxometrie-Imagings*, Biomedizinische Technik, 2010, Rostock, Deutschland

Posterbeiträge

1. Rühmer, D.; Heim, E.; Hirsch, A.; Piel, R.; Ludwig, F.; Schilling, M.: *Zweidimensionale Bildgebung mittels Fluxgate-basierter Magnetrelaxometrie*, 248. PTB-Seminar „Nanopartikel-Charakterisierung“, 2009, Braunschweig, Deutschland
2. Rühmer D.; Ludwig, F.; Schilling, M.: *Zweidimensionale Bildgebung mittels Fluxgate-basierender Magnetrelaxometrie*, Symposium „Cells Meet Surface“, 2010, Braunschweig, Deutschland

Liste der verwendeten Abkürzungen und Symbole

| Abkürzung | Erklärung |
|-----------|---|
| 2D | Zweidimensional |
| AMR | Anisotropic Magnetoresistance |
| APTMS | 3-Aminopropyl-Trimethoxysilan |
| ASCII | American Standard Code for Information Interchange |
| BMWi | Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie |
| Cat | Category |
| DNA | Deoxyribonucleic Acid |
| ELISA | Enzyme Linked Immunosorbent Assay |
| EMG | Institut für Elektrische Messtechnik und Grundlagen der Elektrotechnik |
| FEM | Finite Elemente |
| FEMM | Finite Elements Methods Magnetism |
| FG | Fluxgate |
| FIR | Finite Impulse Response |
| FWHM | Full Width Half Maximum |
| GMI | Giant Magnetoimpedance |
| GMR | Giant Magneto Resistance |
| HZI | Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung |
| IDF | Institut für Diagnostikforschung |
| IIR | Infinite Impulse Response |
| IST | Fraunhofer-Institut für Oberflächentechnik |
| LED | Lumineszenz-Diode |
| MARIA | Magnetrelaxations-Immunoassay |
| MRX | Magnetrelaxometrie |
| PBS | Phosphate Buffered Saline |

| Abkürzung | Erklärung |
|-----------|---|
| PC | Personal Computer |
| PCB | Printed Circuit Board |
| PCI | Peripheral Component Interconnect |
| PSF | Punktspreizfunktion |
| PTB | Physikalisch-Technische Bundesanstalt |
| PVC | Polyvinylchlorid |
| RIA | Radioimmunassay |
| SNR | Signal-To-Noise-Ratio |
| SQUID | Superconducting Quantum Interference Device |
| TTL | Transistor-Transistor-Logik |

Literaturverzeichnis

- [1] PANKHURST, Q.A. ; CONNOLLY, J. ; JONES, SK ; DOBSON, J.: Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. In: *Journal of Physics D: Applied Physics* 36 (2003), S. R167
- [2] GAO, J. ; GU, H. ; XU, B.: Multifunctional magnetic nanoparticles: design, synthesis, and biomedical applications. In: *Accounts of chemical research* 42 (2009), Nr. 8, S. 1097–1107
- [3] LU, A.H. ; SALABAS, E.L. ; SCHÜTH, F.: Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application. In: *Angewandte Chemie International Edition* 46 (2007), Nr. 8, S. 1222–1244
- [4] LUDWIG, F. ; HEIM, E. ; MÄUSELEIN, S. ; EBERBECK, D. ; SCHILLING, M.: Magnetorelaxometry of magnetic nanoparticles with fluxgate magnetometers for the analysis of biological targets. In: *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 293 (2005), Nr. 1, S. 690–695
- [5] WIEKHORST, F. ; SELIGER, C. ; JURGONS, R. ; STEINHOFF, U. ; EBERBECK, D. ; TRAHMS, L. ; ALEXIOU, C.: Quantification of magnetic nanoparticles by magnetorelaxometry and comparison to histology after magnetic drug targeting. In: *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 6 9 (2006), Nr. 10, S. 3222–3225
- [6] ROMANUS, E. ; HÜCKEL, M. ; GROSS, C. ; PRASS, S. ; WEITSCHIES, W. ; BRÄUER, R. ; WEBER, P.: Magnetic nanoparticle relaxation measurement as a novel tool for in vivo diagnostics. In: *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 252 (2002), S. 387–389
- [7] LUDWIG, F. ; MÄUSELEIN, S. ; HEIM, E. ; SCHILLING, M.: Magnetorelaxometry of magnetic nanoparticles in magnetically unshielded environment utilizing a differential fluxgate arrangement. In: *Review of Scientific Instruments* 76 (2005), S. 106102
- [8] ROSENSWEIG, R. E.: *Ferrohydrodynamics*. Dover Publications, INC. Mineola, New York, 1997

- [9] CHAKKA, VM ; ALTUNCEVAHIR, B. ; JIN, ZQ ; LI, Y. ; LIU, JP: Magnetic nanoparticles produced by surfactant-assisted ball milling. In: *Journal of applied physics* 99 (2006), S. 08E912
- [10] LIN, C.R. ; CHU, Y.M. ; WANG, S.C.: Magnetic properties of magnetite nanoparticles prepared by mechanochemical reaction. In: *Materials Letters* 60 (2006), Nr. 4, S. 447–450
- [11] LAURENT, S. ; FORGE, D. ; PORT, M. ; ROCH, A. ; ROBIC, C. ; VANDER ELST, L. ; MULLER, R.N. u. a.: Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications. In: *Chemical reviews* 108 (2008), Nr. 6, S. 2064
- [12] TARTAJ, P. ; MORALES, M.P. ; VEINTEMILLAS-VERDAGUER, S. ; GONZÁLEZ-CARRENO, T. ; SERNA, C.J.: The preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. In: *Journal of Physics D: Applied Physics* 36 (2003), S. R182
- [13] MANDAL, D. ; BOLANDER, M.E. ; MUKHOPADHYAY, D. ; SARKAR, G. ; MUKHERJEE, P.: The use of microorganisms for the formation of metal nanoparticles and their application. In: *Applied microbiology and biotechnology* 69 (2006), Nr. 5, S. 485–492
- [14] HYEON, T.: Chemical synthesis of magnetic nanoparticles. In: *Chem. Commun.* (2003), Nr. 8, S. 927–934
- [15] Chemicell GmbH, Deutschland. <http://www.chemicell.de>
- [16] MOHR, R. ; KRATZ, K. ; WEIGEL, T. ; LUCKA-GABOR, M. ; MONEKE, M. ; LENDLEIN, A.: Initiation of shape-memory effect by inductive heating of magnetic nanoparticles in thermoplastic polymers. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (2006), Nr. 10, S. 3540–3545
- [17] CHRISTODOULIDES, JA ; ZHANG, Y. ; HADJIPANAYIS, GC ; FOUNTZOULAS, C.: CoPt and FePt nanoparticles for high density recording media. In: *Magnetics, IEEE Transactions on* 36 (2000), Nr. 5, S. 2333–2335
- [18] ZAHN, M.: Magnetic fluid and nanoparticle applications to nanotechnology. In: *Journal of Nanoparticle Research* 3 (2001), Nr. 1, S. 73–78
- [19] KUHARA, M. ; TAKEYAMA, H. ; TANAKA, T. ; MATSUNAGA, T.: Magnetic cell separation using antibody binding with protein A expressed on bacterial magnetic particles. In: *Analytical chemistry* 76 (2004), Nr. 21, S. 6207–6213

- [20] YOZA, B. ; ARAKAKI, A. ; MARUYAMA, K. ; TAKEYAMA, H. ; MATSUNAGA, T.: Fully automated DNA extraction from blood using magnetic particles modified with a hyperbranched polyamidoamine dendrimer. In: *Journal of bioscience and bioengineering* 95 (2003), Nr. 1, S. 21–26
- [21] KOUASSI, G.K. ; IRUDAYARAJ, J.: Magnetic and gold-coated magnetic nanoparticles as a DNA sensor. In: *Analytical chemistry* 78 (2006), Nr. 10, S. 3234–3241
- [22] GU, H. ; HO, P.L. ; TSANG, K.W.T. ; WANG, L. ; XU, B.: Using biofunctional magnetic nanoparticles to capture vancomycin-resistant enterococci and other gram-positive bacteria at ultralow concentration. In: *Journal of the American Chemical Society* 125 (2003), Nr. 51, S. 15702–15703
- [23] ENPUKU, K. ; TANAKA, T. ; MATSUDA, T. ; KUMA, H. ; HAMASAKI, N. ; DANG, F. ; ENOMOTO, N. ; HOJO, J. ; YOSHINAGA, K. ; LUDWIG, F. u. a.: Liquid Phase Immunoassay Using Magnetic Markers and Superconducting Quantum Interference Device. In: *Japanese Journal of Applied Physics* 46 (2007), S. 7524
- [24] LUDWIG, F. ; HEIM, E. ; MENZEL, D. ; SCHILLING, M.: Investigation of superparamagnetic FeO nanoparticles by fluxgate magnetorelaxometry for use in magnetic relaxation immunoassays. In: *Journal of Applied Physics* 99 (2006), S. 08P106
- [25] DOBSON, J.: Magnetic nanoparticles for drug delivery. In: *Drug development research* 67 (2006), Nr. 1, S. 55–60
- [26] HEIM, E. ; HARLING, S. ; LUDWIG, F. ; MENZEL, H. ; SCHILLING, M.: Fluxgate magnetorelaxometry for characterization of hydrogel polymerization kinetics and physical entrapment capacity. In: *Journal of Physics: Condensed Matter* 20 (2008), S. 204106
- [27] HEIM, E. ; HARLING, S. ; PÖHLIG, K. ; LUDWIG, F. ; MENZEL, H. ; SCHILLING, M.: Fluxgate magnetorelaxometry of superparamagnetic nanoparticles for hydrogel characterization. In: *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 311 (2007), Nr. 1, S. 150–154
- [28] ITO, A. ; SHINKAI, M. ; HONDA, H. ; KOBAYASHI, T.: Medical application of functionalized magnetic nanoparticles. In: *Journal of bioscience and bioengineering* 100 (2005), Nr. 1, S. 1–11
- [29] HONG, RY ; FENG, B. ; CHEN, LL ; LIU, GH ; LI, HZ ; ZHENG, Y. ; WEI, DG: Synthesis, characterization and MRI application of dextran-coated Fe₃O₄ magnetic nanoparticles. In: *Biochemical engineering journal* 42 (2008), Nr. 3, S. 290–300

- [30] GLEICH, B. ; WEIZENECKER, J.: Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles. In: *Nature* 435 (2005), Nr. 7046, S. 1214–1217
- [31] WAWRZIK, T. ; LUDWIG, F. ; SCHILLING, M.: Assembly for One-dimensional Magnetic Particle Imaging. In: *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7-12, 2009, Munich, Germany* Springer, 2009, S. 898–900
- [32] WAWRZIK, T. ; LUDWIG, F. ; SCHILLING, M.: Two-Dimensional Magnetic Particle Imaging. In: *Magnetic Nanoparticles: Particle Science, Imaging Technology, and Clinical Applications: Proceedings of the First International Workshop on Magnetic Particle Imaging* World Scientific Pub Co Inc, 2010, S. 100–105
- [33] JORDAN, A. ; SCHOLZ, R. ; WUST, P. ; FÄHLING, H. ; FELIX, R.: Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles. In: *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 201 (1999), Nr. 1-3, S. 413–419
- [34] LESLIE-PELECKY, D.L. ; RIEKE, R.D.: Magnetic properties of nanostructured materials. In: *Chemistry of Materials* 8 (1996), Nr. 8, S. 1770–1783
- [35] NÉEL, L.: Some theoretical aspects of rock magnetism. In: *Advances in Physics* 4 (1955), S. 191
- [36] BEAN, C. P. ; LIVINGSTON, J. D.: Superparamagnetism. In: *Journal of Applied Physics* 30 (1959), S. 120
- [37] BROWN JR, W.F.: Thermal fluctuations of a single-domain particle. In: *Physical Review* 130 (1963), Nr. 5, S. 1677
- [38] DICKSON, DPE ; REID, NMK ; HUNT, C. ; WILLIAMS, HD ; EL-HILO, M. ; O’GRADY, K.: Determination of f_0 for fine magnetic particles. In: *Journal of magnetism and magnetic materials* 125 (1993), Nr. 3, S. 345–350
- [39] CHEMLA, YR ; GROSSMAN, HL ; POON, Y. ; McDERMOTT, R. ; STEVENS, R. ; ALPER, MD ; CLARKE, J.: Ultrasensitive magnetic biosensor for homogeneous immunoassay. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97 (2000), Nr. 26, S. 14268
- [40] WEITSCHIES, W. ; KÖTITZ, R. ; BUNTE, T. ; TRAHMS, L.: Determination of relaxing or remanent nanoparticle magnetization provides a novel binding-specific technique for the evaluation of immunoassays. In: *Pharmaceutical and Pharmacological Letters* 7 (1997), Nr. 1, S. 5–8

- [41] ENPUKU, K. ; MINOTANI, T.: Biological Immunoassay with High Tc Superconducting Quantum Interference Device (SQUID) Magnetometer. In: *IEICE Transactions on Electronics* 84 (2001), Nr. 1, S. 43–48
- [42] EBERBECK, D. ; WIEKHORST, F. ; STEINHOFF, U. ; SCHWARZ, K.O. ; KUMMROW, A. ; KAMMEL, M. ; NEUKAMMER, J. ; TRAHMS, L.: Specific binding of magnetic nanoparticle probes to platelets in whole blood detected by magnetorelaxometry. In: *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 321 (2009), Nr. 10, S. 1617–1620
- [43] LÜDKE, J. ; AHLERS, H. ; ALBRECHT, M.: Novel Compensated Moment Detection Coil. In: *Magnetics, IEEE Transactions on* 43 (2007), Nr. 9, S. 3567–3572
- [44] ENPUKU, K. ; MINOTANI, T. ; HOTTA, M. ; NAKAHODO, A.: Application of high Tc SQUID magnetometer to biological immunoassays. In: *Applied Superconductivity, IEEE Transactions on* 11 (2001), Nr. 1, S. 661–664
- [45] MATZ, H. ; DRUNG, D. ; HARTWIG, S. ; GROSS, H. ; KÖTITZ, R. ; MÜLLER, W. ; VASS, A. ; WEITSCHIES, W. ; TRAHMS, L.: A SQUID measurement system for immunoassays. In: *Applied superconductivity* 6 (1999), Nr. 10-12, S. 577–583
- [46] GROSSMAN, HL ; MYERS, WR ; VREELAND, VJ ; BRUEHL, R. ; ALPER, MD ; BERTOZZI, CR ; CLARKE, J.: Detection of bacteria in suspension by using a superconducting quantum interference device. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (2004), Nr. 1, S. 129
- [47] BUTTNER, M. ; SCHMIDL, F. ; SCHIFFLER, M. ; SEIDEL, P.: Magnetorelaxation (MRX) Measurements With DC-SQUID Gradiometers. In: *Applied Superconductivity, IEEE Transactions on* (2011), Nr. 99, S. 1–4
- [48] ÖISJÖEN, F.: *Immunoassays using high-Tc SQUIDs*, Chalmers University of Technology, Diss., (2009)
- [49] DENOUAL, M. ; SAEZ, S. ; KAUFFMAN, F. ; DOLABDJIAN, C.: Magnetorelaxometry using improved giant magnetoresistance magnetometer. In: *Sensors and Actuators A: Physical* 159 (2010), Nr. 2, S. 184–188
- [50] DUFAY, B. ; SAEZ, S. ; DENOUAL, M. ; DOLABDJIAN, C. ; LUDWIG, F. ; HEIM, E. ; SCHILLING, M. ; MELO, L. ; YELON, A. ; MENARD, D.: Magnetorelaxometry of Nanoparticles Using a GMI Magnetometer. In: *Sensor Letters* 7 (2009), Nr. 3, S. 429–432

- [51] HEIM, E. ; GERLOFF, M. ; LUDWIG, F. ; SCHILLING, M.: Quantitative and Qualitative Characterization of Magnetic Nanoparticles by Magnetorelaxometry using a Laboratory MRX Analyzer. In: *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7-12, 2009, Munich, Germany* Springer, 2009, S. 650–652
- [52] HEIM, E. ; LUDWIG, F. ; PIEL, R. ; LIU, W. ; SCHILLING, M.: Magnetic Nanoparticle Analyzer for Magnetic Nanoparticle Characterization and Binding Assays. In: *Biomedizinische Technik* 52 (2007), S. on CD
- [53] HEIM, E.: *Fluxgate-Magnetorelaxometrie magnetischer Nanopartikel in der Bioanalytik*, Institut für Elektrische Messtechnik und Grundlagen der Elektrotechnik, Technische Universität Braunschweig, Diss., (2009)
- [54] SCHILLING, M.: Höchstempfindliche Magnetfeldsensoren für den Niederfrequenzbereich (Highly Sensitive Magnetic Field Sensors for the Low Frequency Regime). In: *tm-Technisches Messen* 68 (2001), Nr. 6/2001, S. 261
- [55] HINNRICHS, C. ; STAHL, J. ; KUCHENBRANDT, K. ; SCHILLING, M.: Dependence of sensitivity and noise of fluxgate sensors on racetrack geometry. In: *Magnetics, IEEE Transactions on* 37 (2002), Nr. 4, S. 1983–1985
- [56] LUDWIG, F.: Magnetorelaxometrie magnetischer Nanoteilchen für die quantitative und spezifische Analyse von Biomolekülen (Magnetorelaxometry of Magnetic Nanoparticles for the Quantitative and Specific Analysis of Biomolecules). In: *tm-Technisches Messen* 73 (2006), Nr. 4/2006, S. 217–222
- [57] LUDWIG, F. ; HEIM, E. ; EBERBECK, D. ; SCHWARZ, K. ; TRAHMS, L. ; SCHILLING, M.: Comparison and Calibration of Fluxgate and SQUID Magnetorelaxometry Techniques for the Characterization of Magnetic Core-Shell Nanoparticles. In: *Magnetics, IEEE Transactions on* 45 (2009), Nr. 10, S. 4857–4860
- [58] EBERBECK, D. ; HARTWIG, S. ; STEINHOFF, U. ; TRAHMS, L.: Description of the magnetisation decay in ferrofluids with a narrow particle size distribution. In: *Magneto-hydrodynamics* 39 (2003), S. 77–83
- [59] LUDWIG, F. ; HEIM, E. ; SCHILLING, M.: Characterization of superparamagnetic nanoparticles by analyzing the magnetization and relaxation dynamics using fluxgate magnetometers. In: *Journal of Applied Physics* 101 (2007), S. 113909
- [60] BERKOV, DV ; KÖTITZ, R.: Irreversible relaxation behaviour of a general class of magnetic systems. In: *Journal of Physics: Condensed Matter* 8 (1996), S. 1257

- [61] RIPKA, P.: Advances in fluxgate sensors. In: *Sensors and Actuators A: Physical* 106 (2003), Nr. 1, S. 8–14
- [62] HINNRICHS, C. ; PELS, C. ; SCHILLING, M.: Noise and linearity of a fluxgate magnetometer in racetrack geometry. In: *J. Appl. Phys.* 87 (2000), S. 7085
- [63] ASCHENBRENNER, H. ; GOUBAU, G.: Eine Anordnung zur Registrierung rascher magnetischer Störungen. In: *Hochfrequenztechnik und Elektroakustik* 47 (1936), S. 117–181
- [64] RIPKA, P.: Review of fluxgate sensors. In: *Sensors and Actuators A: Physical* 33 (1992), Nr. 3, S. 129–141
- [65] RIPKA, P.: New directions in fluxgate sensors. In: *Journal of magnetism and magnetic materials* 215 (2000), S. 735–739
- [66] PRIMDAHL, F.: The fluxgate magnetometer. In: *J. Phys. E:: Sci. Instrum.* 12 (1979), S. 241
- [67] BUTTA, M. ; SASADA, I.: Effect of Terminations in Magnetic Wire on the Noise of Orthogonal Fluxgate Operated in Fundamental Mode. In: *Magnetics, IEEE Transactions on* 48 (2012), Nr. 4, S. 1477–1480
- [68] PIEL, R. ; LUDWIG, F. ; SCHILLING, M.: Noise Optimization of Racetrack Fluxgate Sensors. In: *Sensor Letters* 7 (2009), Nr. 3, S. 317–321
- [69] Vacuumschmelze GmbH & Co. KG, Deutschland. <http://www.vacuumschmelze.de>
- [70] SEBBES, Patrick: *Entwicklung eines Hochtemperatur-Fluxgate-Magnetometers*, Institut für Elektrische Messtechnik und Grundlagen der Elektrotechnik, Technische Universität Braunschweig, Diplomarbeit, 2010
- [71] ACUÑA, M.: Space-based magnetometers. In: *Review of scientific instruments* 73 (2002), S. 3717
- [72] ACUÑA, M.: Fluxgate magnetometers for outer planets exploration. In: *Magnetics, IEEE Transactions on* 10 (1974), Nr. 3, S. 519–523
- [73] GRÜGER, H.: Array of miniaturized fluxgate sensors for non-destructive testing applications. In: *Sensors and Actuators A: Physical* 106 (2003), Nr. 1, S. 326–328
- [74] PETERS, T.J.: Automobile navigation using a magnetic fluxgate compass. In: *Vehicular Technology, IEEE Transactions on* 35 (1986), Nr. 2, S. 41–47

- [75] KALUZA, F. ; GRÜGER, A. ; GRÜGER, H.: New and future applications of fluxgate sensors. In: *Sensors and Actuators A: Physical* 106 (2003), Nr. 1, S. 48–51
- [76] NAKAGAWA, K. ; SASADA, I.: Response to a Dipole Magnetic Field of a Magnetic Sensor with a Finite-Length Magnetic Core. In: *Journal of Magnetism Society of Japan* 32 (2008), Nr. 2-1, S. 70–73
- [77] JANOŠEK, M. ; RIPKA, P.: PCB fluxgate gradiometer measuring dBx/dy. In: *Journal of Electrical Engineering* 61 (2010), Nr. 7/s, S. 7–9
- [78] JANOŠEK, M. ; RIPKA, P. ; LUDWIG, F. ; SCHILLING, M.: Single-core fluxgate gradiometer with simultaneous gradient and homogeneous feedback operation. In: *Journal of Applied Physics* 111 (2012), Nr. 7, S. 07E328–07E328
- [79] RIPKA, P. ; DRAXLER, K. ; KASPAR, P.: Race-track fluxgate gradiometer. In: *Electronics Letters* 29 (1993), Nr. 13, S. 1193–1194
- [80] ANDÒ, B. ; BAGLIO, S. ; BULSARA, AR ; TRIGONA, C.: Design and characterization of a microwire fluxgate magnetometer. In: *Sensors and Actuators A: Physical* 151 (2009), Nr. 2, S. 145–153
- [81] MEEKER, D.: *Finite Element Method Magnetics*. 4.2, 2011. – <http://www.femm.info/wiki/HomePage>
- [82] KUBÍK, J.: *Printed Circuit Board Fluxgate Sensors*, Czech Technical University in Prague, Diss., 2006
- [83] KUBÍK, J. ; RIPKA, P.: Racetrack fluxgate sensor core demagnetization factor. In: *Sensors and Actuators A: Physical* 143 (2008), Nr. 2, S. 237–244
- [84] PRIMDAHL, F. ; HERNANDO, B. ; NIELSEN, OV ; PETERSEN, JR: Demagnetising factor and noise in the fluxgate ring-core sensor. In: *Journal of Physics E: Scientific Instruments* 22 (1989), S. 1004
- [85] TEPPAN, W.: Shielded Fluxgates for Open-Loop Current Transducers; Measuring High Flux Densities Fast. In: *Sensors, 2006. 5th IEEE Conference on IEEE*, 2006, S. 943–947
- [86] VACUUMSCHMELZE GMBH & CO. KG, DEUTSCHLAND: Vacuumschmelze Catalogue Vitrovac AM. In: *7. Edition* (1989), S. 1
- [87] PRIMDAHL, F. ; BRAUER, P. ; MERAYO, J.M.G. ; NIELSEN, O.V.: The fluxgate ring-core internal field. In: *Measurement Science and Technology* 13 (2002), S. 1248

- [88] VDI/VDE-IT: *Innonet: Förderung innovativer Netzwerke*. 1999. – <http://www.vdivde-it.de/innonet/ueber-innonet>
- [89] VDI/VDE-IT: *Innonet: „Innovative Kunststoffoberflächen für Zellforschung und zelluläre Therapien (Innosurf)“*. 2007. – http://www.vdivde-it.de/innonet/projekte/in_pp191_innosurf.pdf
- [90] DITTMAR, K.E.J. ; MACKE, L. ; GARRITSEN, H. ; WÖRMANN, B. ; LINDENMAIER, W.: Modulares geschlossenes Kultivierungssystem für Zelltherapeutika. In: *BIOspektrum* 12 (2006), Nr. 1, S. 366–368
- [91] LINDENMAIER, W. ; LACHMANN, K. ; MEYRING, W. ; GARRITSEN, H.S.P. ; THOMAS, M. ; DITTMAR, K.E.J.: Innenbeschichtung von Beuteln für die Kultur adhärenter humaner Zellen. In: *BIOspektrum* 17 (2011), Nr. 1, S. 32–34
- [92] LACHMANN, K. ; DOHSE, A. ; THOMAS, M. ; POHL, S. ; MEYRING, W. ; DITTMAR, K.E.J. ; LINDENMEIER, W. ; KLAGES, C.P.: Surface modification of closed plastic bags for adherent cell cultivation. In: *The European Physical Journal Applied Physics* 55 (2011), Nr. 01, S. 13812
- [93] LACHMANN, K. ; DOHSE, A. ; ZGHOUL, N. ; THOMAS, M. ; DITTMAR, K.E.J. ; LINDENMAIER, W. ; KLAGES, C.P.: Tailor-made surface coatings for cell cultivation in a closed plastic bag system. In: *Proceedings of 19th International Symposium on Plasma Chemistry, Bochum* Bd. 646, 2009, S. 1
- [94] SARANGI, S. ; TAN, IC ; BRAZDEIKIS, A.: Magnetic imaging method based on magnetic relaxation of magnetic nanoparticles. In: *Journal of Applied Physics* 105 (2009), Nr. 9, S. 093926
- [95] Isel Automation GmbH, Deutschland. <http://www.isel.com>
- [96] UELSMANN, Thorsten: *Entwurf und Realisierung einer Spulenelektronik für Magnetrelaxationsmessungen*, Institut für Elektrische Messtechnik und Grundlagen der Elektrotechnik, Technische Universität Braunschweig, Studienarbeit, 2008
- [97] WINKELHAUS, Simon: *Untersuchungen zur Optimierbarkeit des Messverfahrens eines MRX-Scanners*, Institut für Elektrische Messtechnik und Grundlagen der Elektrotechnik, Technische Universität Braunschweig, Diplomarbeit, 2011
- [98] National Instruments, Texas, USA. <http://www.ni.com>

- [99] WAVEMETRICS, INC., USA: *Igor Pro 6.22A*. 6.22A, 2011. – <http://www.wavemetrics.com>
- [100] RÜHMER, D. ; JANOSEK, M. ; LUDWIG, F. ; SCHILLING, M.: Optimierung des Magnetrelaxometrie-Imagings. In: *BMT 2010, Oktober, 05-08, 2010, Rostock, Germany*, 2010 (on CD), S. 1
- [101] SIBARITA, J.B.: Deconvolution microscopy. In: *Advances in Biochemical Engineering / Biotechnology* 95 (2005), S. 201–243
- [102] WAYNE RASBAND, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, UNITED STATES DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES: *ImageJ*. 1.42, 2009. – <http://rsbweb.nih.gov/ij/>
- [103] WENDYKIER, Piotr: *Parallel Iterative Deconvolution*. 1.11 - 2009. – <http://sites.google.com/site/piotrwendykier/software/deconvolution/paralleliterativedeconvolution>
- [104] WENDYKIER, P.: *High Performance Java Software for Image Processing*, Emory University, Diss., 2009
- [105] RÜHMER, D. ; HEIM, E. ; HIRSCH, A. ; PIEL, R. ; STEWING, F. ; LUDWIG, F. ; SCHILLING, M.: Magnetic Relaxation Imaging with a Fluxgate Sensor Scanner. In: *SENSOR 2009 14. Internationaler Kongress für Sensoren, Technologien, Elektronik und Anwendungen, Mai, 26-28, 2009, Nuernberg, Germany*, 2009, S. SENSOR 2009 Proceedings, Volume I
- [106] TOMEK, J. ; PLATIL, A. ; RIPKA, P. ; KASPAR, P.: Application of fluxgate gradiometer in magnetopneumography. In: *Sensors and Actuators A: Physical* 132 (2006), Nr. 1, S. 214–217
- [107] NAMDAR, Ayşe: *Mikroskopieaufsatz für einen 2D-MRX-Scanner*, Institut für Elektrische Messtechnik und Grundlagen der Elektrotechnik, Technische Universität Braunschweig, Diplomarbeit, 2010
- [108] Dino Lite Digital Microscope, Taiwan. <http://www.dino-lite.com>
- [109] DIECKHOFF, Jan H.: *Messzeitverkürzung der zweidimensionalen Magnetrelaxometrie durch Integration eines weiteren Magnetfeldsensors*, Institut für Elektrische Messtechnik und Grundlagen der Elektrotechnik, Technische Universität Braunschweig, Studienarbeit, 2010

-
- [110] SCHALLER, V. ; WAHNSTRÖM, G. ; SANZ-VELASCO, A. ; GUSTAFSSON, S. ; OLSSON, E. ; ENOKSSON, P. ; JOHANSSON, C.: Effective magnetic moment of magnetic multicore nanoparticles. In: *Physical Review B* 80 (2009), Nr. 9, S. 092406
- [111] Miltenyi Biotec GmbH, Deutschland. www.miltenyibiotec.com
- [112] MCMAHON, Robert J.: *Methods In Molecular Biology 418: Avidin-Biotin Interactions - Methods and Applications*. Humana Press, USA, 2008
- [113] Bartington Instruments, England. <http://www.bartington.com>

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|------|--|----|
| 1.1 | Aufbau und Anwendung der Funktionalisierung der Hülle von Nanopartikeln. | 4 |
| 1.2 | Manipulation magnetischer Nanopartikel durch ein äußeres magnetisches Gradientenfeld, beispielhaft zur Anwendung bei der magnetischen Separation zur Aufreinigung oder zum Medikamententransport. | 6 |
| 1.3 | Einfluss der Partikelgröße auf die Domänenstruktur und die Koerzitivfeldstärke von magnetischen Nanopartikeln. | 7 |
| 1.4 | Schematische Darstellung der Relaxation nach Brown und Néel. | 9 |
| 1.5 | Theoretische Relaxationszeitkonstanten für den Brown- und Néel-Prozess, berechnet für kugelförmige magnetische Nanopartikel (MNP) mit $K=20 \text{ kJ/m}^3$, $T=300 \text{ K}$, Hüllendicke=10 nm, dynamische Viskosität $\eta_0=1,5 \text{ mPas}$ | 11 |
| 1.6 | Schematischer Ablauf des Magnetrelaxations-Immunoassays. | 12 |
| 1.7 | Schematischer Aufbau eines Fluxgate-Sensors. | 18 |
| 1.8 | Schematische Darstellung zur Entstehung des Entmagnetisierungsfelds H_{geg} | 19 |
| 1.9 | Darstellung der Signalerzeugung im Fluxgate-Sensor. | 21 |
| 1.10 | B(H)-Kurve am Beispiel eines weichmagnetischen ferromagnetischen Stoffes mit den ausgezeichneten Punkten Sättigungsmagnetisierung B_S , Remanenzflussdichte B_R und Koerzitivfeldstärke H_C | 21 |
| 1.11 | Darstellung verschiedener Kerngeometrien mit magnetischer Filterung des Anregungssignals. | 23 |
| 1.12 | Prinzip der Signalauslese bei Nutzung der zweiten Harmonischen. | 25 |
| 1.13 | Prinzip der Signalauslese mit aktiver Feldkompensation. | 27 |
| 2.1 | Vergleich der Feldverteilung im Racetrack-Kern (i) im homogenen äußeren Feld und (ii) im Dipolfeld, Quelle am Kernfußpunkt. | 31 |
| 2.2 | Darstellung der Blockeinteilung des Racetrack-Kerns in der Simulation (Höhe der Rundung im Simulationsmodell $\approx 1 \text{ mm}$). | 33 |
| 2.3 | Simulierte Volumenflussdichte der verschiedenen Blöcke auf dem Racetrack-Kern, in Abhängigkeit der horizontalen Dipolverschiebung, absolute Werte. | 33 |
| 2.4 | Simulierte Volumenflussdichte der verschiedenen Blöcke auf dem Racetrack-Kern, in Abhängigkeit der horizontalen Dipolverschiebung, normierte Werte. | 34 |
| 2.5 | Simulierte Volumenflussdichte in Abhängigkeit der Kernlänge. | 35 |
| 2.6 | Simulierte Volumenflussdichte in Abhängigkeit der Anzahl an Kernlagen (Kernquerschnittsfläche). | 36 |
| 2.7 | Darstellung des Simulationsmodells mit Schirmung des Racetrack-Kerns (nicht maßstabsgetreu). | 38 |
| 2.8 | Flussdichteverteilung und Feldlinienverlauf im Sensorkern im Dipolfeld (i) ohne Schirmung, (ii) mit beispielhafter Schirmung. | 39 |

| | | |
|------|---|----|
| 2.9 | Simulierter Flussdichteverlauf für geschirmte und ungeschirmte Sensoren in Abhängigkeit der horizontalen Dipolverschiebung. | 39 |
| 2.10 | Flussdichteverteilung auf dem Racetrack-Kern entlang der Kernlängsachse im homogenen Feld bzw. Dipolfeld. | 41 |
| 2.11 | Vergleich des simulierten Flussdichteverlaufs im Racetrack- und Single-Core-Kern. | 42 |
| 2.12 | Wickelkörper der Sensoren. | 44 |
| 2.13 | Darstellung des Acrylglasrohres mit eingesetzter Kompensationsspule. | 45 |
| 2.14 | Zusammengesetzter Sensor vor der elektrischen Kontaktierung. | 45 |
| 2.15 | Blockschaltbild der Ansteuer- und Ausleseelektronik. | 47 |
| 2.16 | Beispieldarstellung des Primärstromverlaufes. | 48 |
| 2.17 | Messaufbau zur Charakterisierung der Sensoren im homogenen Feld. | 51 |
| 2.18 | Spektrale Rauschleistungsdichte von FG A1. | 53 |
| 2.19 | Frequenzgang nach Amplituden- und Phasengang von FG A1. | 53 |
| 2.20 | Messaufbau zur Charakterisierung der Sensoren im Dipolfeld. | 55 |
| 2.21 | Vergleich der simulierten und der gemessenen Punktspreizfunktionen (Teil 1). | 57 |
| 2.22 | Vergleich der simulierten und der gemessenen Punktspreizfunktionen (Teil 2). | 58 |
| 2.23 | Vergleich der simulierten und der gemessenen PSF von dem geschirmten und dem ungeschirmten Sensor. | 60 |
| 2.24 | PSF des Sensors FG KS im Vergleich zum Sensor FG S1 mit bisher höchster Ortsauflösung. | 65 |
| 3.1 | Schema der Immobilisierung magnetischer Nanopartikel an modifizierten Zellkulturbeuteln. | 70 |
| 3.2 | Schematische Darstellung des im MRX-Scanner realisierten Messprinzips. | 73 |
| 3.3 | Darstellung des mechanischen Aufbaus des MRX-Scanners. | 73 |
| 3.4 | Blockdiagramm der Komponenten des MRX-Scanners. | 74 |
| 3.5 | Amplitude und Verlauf von in einer benachbarten Aluminiumplatte induzierten Wirbelströmen bei MRX-Messungen für verschiedene Abstände. | 75 |
| 3.6 | Fotografie des Probenstisches mit eingelegter Probenkassette und gefülltem Zellkulturbeutel. | 76 |
| 3.7 | Abmaße der Aufmagnetisierungsspulen. | 78 |
| 3.8 | Feldstärke der beiden Aufmagnetisierungsspulen in Abhängigkeit der Steuerungsspannung. | 79 |
| 3.9 | Fotografie der Referenzprobe. | 80 |
| 3.10 | Vergleich der Relaxationskurven von mobilen und immobilisierten magnetischen Nanopartikeln (chemicell fluidMag-12/AS). | 81 |
| 3.11 | Bildschirmfoto der Benutzeroberfläche der MRX-Scanner-Software. | 83 |
| 3.12 | Schematisches Ablaufdiagramm einer MRX-Messung. | 84 |
| 3.13 | Schematische Darstellung des Funktionsprinzips der Flankendetektion. | 85 |
| 3.14 | Amplitudengang des FIR-Tiefpass-Filters mit einer Grenzfrequenz von 3 kHz mit Unterdrückung der Harmonischen des Fluxgate-Anregungssignals. | 85 |
| 3.15 | Höhenprofil der mittleren Probenzeile der Referenzprobe, erstellt aus vollständigem und aus auf 1/100 reduziertem Datensatz. | 86 |
| 3.16 | Schematische Darstellung des Funktionsprinzips der ΔB -Methode mit Mittelung von Amplitudenwerten (Bereichsweite). | 88 |

| | |
|---|-----|
| 3.17 Einfluss der ΔB -Parameter Bereichsweite und Start(zeit)punkt auf die berechnete Amplitudendifferenz am Beispiel der Referenzprobe. | 89 |
| 3.18 Einfluss der ΔB -Parameter Bereichsweite und Start(zeit)punkt auf die eingeschlossene Kurvenfläche (komplette mittlere Probenzeile). | 90 |
| 3.19 Ergebnis der bildhaften Partikeltrennung mit der ΔB -Methode. | 92 |
| 3.20 Ergebnis der bildhaften Partikeltrennung mit der Kurvenfit-Methode. | 93 |
| 3.21 Grafische Gegenüberstellung von Roh- und entfalteten Daten. | 95 |
| 3.22 Höhenprofil von Bildzeile 15 aus Abbildung 3.21 (i) und (ii), zur Quantifizierung der Verbesserung der örtlichen Auflösung durch Entfaltung und Darstellung des Höhenprofils der Punktspreizfunktion (Bildzeile 16 aus Abbildung 3.21 (iii), Sensor FG C). | 95 |
| 3.23 Sensorspektrum in verschiedenen Bereitschaftszuständen des Messsystems - (Sensor FG S2). | 97 |
| 3.24 Wirkung von Verschiebewegungen der Quer- und Längsachse auf das Sensorspektrum. | 98 |
| 3.25 Ergebnisse von Leermessungen innerhalb und außerhalb des Messsystems. . . | 99 |
| 3.26 Simulationsergebnis zur Beeinflussung der Breite der Punktspreizfunktion bei verschiedenen vertikalen Probenabständen. | 100 |
| 3.27 Einfluss des Probenabstands Δy auf die örtliche Auflösung und das SNR (Verhältnis Maximal-/Minimalamplitude), Sensor FG A1b (gemäß [105]). | 101 |
| 3.28 Normierte Höhenprofile zur Quantifizierung der örtlichen Auflösung von Zeile 21 aus Abbildung 3.27. | 102 |
| 3.29 Änderung des Sensorsignals in Abhängigkeit des vertikalen Abstands. | 103 |
| 3.30 Begehbare Abschirmkammer des Instituts. | 104 |
| 3.31 Schematische Darstellung des Messprinzips des MRX-Forschungssystems (in Anlehnung an [53]). | 104 |
| 3.32 Einfluss der Messzeit auf die örtliche Auflösung der ΔB -Methode, FG A1. . . | 106 |
| 3.33 Einfluss der Messzeit auf den Ergebniswert bei der Bilderzeugung. | 107 |
| 3.34 Simulation zur erzielten Signalstärke, bezogen auf einen Referenzwert von 20000 s, der als Näherungswert für den statischen Endwert verwendet wurde (in Anlehnung an [59]). | 108 |
| 3.35 Bewertung der örtlichen Auflösung (Kurvenfläche) und des Verhältnisses vom Maximalwert zum Wert der übernächsten Bildpunkte in Abhängigkeit der Aufmagnetisierungszeit. | 109 |
| 3.36 Bewertung der Signalstärke (Bildamplitude) in Abhängigkeit der Aufmagnetisierungszeit (ΔB -Methode). | 110 |
| 3.37 Einfluss von Mittelungen auf die normierte mittlere Abweichung der Einzelsamples zum Mittelwert der gemittelten Relaxationskurve. | 111 |
| 3.38 Normierte Amplitudenwerte der Fouriertransformierten des Sensorsignals in Abhängigkeit der Mittelungsanzahl für ausgewählte Störsignale. | 112 |
| 3.39 Einfluss von Mittelungen auf die örtliche Auflösung. | 113 |
| 3.40 Einfluss von Mittelungen auf das Signal-zu-Rauschverhältnis. | 114 |
| 3.41 Mikroskopie mit dem MRX-Scanner. (i) Ausgewählter Kamerateyp, (ii) Ergebnisbild eines Mikroskopiepräparats von <i>Allium cepa</i> mit 500-facher Vergrößerung. | 115 |
| 3.42 Hilfsmittel zur Quantifizierung des Übersprechens zwischen zwei Fluxgates. . | 117 |

| | | |
|------|--|-----|
| 3.43 | Übersprechen des Kompensationsfelds von 307 nT in Abhängigkeit des Sensorabstands. | 118 |
| 3.44 | Möglichkeiten der Abdeckung des Scanrasters mit zwei Sensoren. | 119 |
| 3.45 | Bildhafte Darstellung des Resultats der Messung einer Beispielprobe mit zwei Sensoren. | 119 |
| 3.46 | Vergleich der Höhenprofile der unbearbeiteten sowie der korrigierten Probenzeile 1. | 120 |
| 3.47 | Grafische Darstellung der Scan-Ergebnisse zur nicht-strukturierten Zellkontaktplatte. | 123 |
| 3.48 | Höhenprofil von Bildzeile 41 aus Abbildung 3.47. | 124 |
| 3.49 | Fotografie des Inkubationsfortschritts im Probengefäß der strukturierten Zellkontaktplatte. | 125 |
| 3.50 | Grafische Darstellung der reproduzierten Kreuzstruktur mit Höhenprofilen. | 125 |
| 3.51 | Vergleich der Steilheit der Flanke der mittleren Bildzeile der Beispielprobe, berechnet als Verhältnis des viertnächsten Messwerts bezogen auf den Maximalpeak, gemessen mit verschiedenen Sensoren. | 127 |
| 3.52 | Flächenzunahme der Messung der Beispielprobe für die mittlere Bildzeile in Abhängigkeit der Bildkoordinate, gemessen mit verschiedenen Sensoren. | 128 |
| 3.53 | Qualitativer Vergleich der Verbesserung der örtlichen Auflösung durch den Einsatz der optimierten Sensoren. | 128 |
| 3.54 | Darstellung des Scanergebnisses der Referenzprobe, erstellt mit dem kommerziellen Fluxgate. | 129 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|-----|---|-----|
| 2.1 | Mechanische Daten des Wickelkörpers. | 44 |
| 2.2 | Daten der Spulen des Referenzfluxgates FG A1. | 45 |
| 2.3 | Elektrische Daten der Spulen des Referenzfluxgates FG A1. | 46 |
| 2.4 | Mechanische Daten der verwendeten Sensoren. | 49 |
| 2.5 | Vergleich der spektralen Rauschleistungsdichte aller gemessenen Sensoren im homogenen Feld. | 52 |
| 2.6 | FWHM-Werte (Breite der PSF) zur Bestimmung der örtlichen Auflösung (vgl. Messaufbau in Abbildung 2.20). | 58 |
| 2.7 | Messergebnisse der Sensoren im Dipolfeld. | 61 |
| 2.8 | Seitenbandamplitude der Sensoren im Dipolfeld. | 61 |
| 2.9 | Gemessenes und simuliertes Seitenbandsignal des Sensors mit mehreren übereinander angeordneten Detektionsspulen (FG Bx) im Dipolfeld. | 62 |
| 3.1 | Technische Daten des X/Y-Verschiebetisches des Herstellers Isel Automation. | 76 |
| 3.2 | Maßdaten der Aufmagnetisierungsspulen. | 78 |
| 3.3 | Füllmengen magnetischer Nanopartikel in der Referenzprobe. | 80 |
| 3.4 | Probenansatz zur bildhaften Trennung immobilisierter von mobilen Nanopartikeln. | 91 |
| 3.5 | Relevante Daten der beiden zur Simultanmessung verwendeten Sensoren. | 116 |
| 3.6 | Eigenschaften der in der biotinylierten Zellkontaktplatte eingesetzten magnetischen Nanopartikel. | 123 |
| 3.7 | Verwendete Messparameter beim Experiment zur nicht-strukturierten Zellkontaktplatte. | 123 |
| 3.8 | Ansatz des Experiments zur strukturierten Zellkontaktplatte. | 125 |

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Elektrische Messtechnik und Grundlagen der Elektrotechnik der Technischen Universität Braunschweig. Diejenigen Personen, die durch ihre Unterstützung das Gelingen dieser Arbeit ermöglicht haben, möchte ich an dieser Stelle mit anerkennendem Dank würdigen. Im Einzelnen richtet sich mein Dank an:

Herrn Prof. Dr. Meinhard Schilling für die Überlassung dieses interessanten Themenkomplexes sowie für die Möglichkeit der Durchführung der Arbeit an dem von ihm geleiteten Institut, für seine wissenschaftliche Betreuung und sein Vertrauen in meine Person bei der Durchführung von Lehrtätigkeiten,

Herrn Prof. Dr. Marc Tornow für die Übernahme der Mitberichterstattung,

Herrn Prof. Dr. Jörg Schöbel für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes,

Herrn AOR Dr. Frank Ludwig für die zahlreichen fachlichen Diskussionen und Denkanstöße,

den Mitarbeitern der Institutswerkstatt Harald Schmidt, Hartmut Müller und Jan Pfortner für die stets unbürokratische Herstellung der teilweise filigranen und anspruchsvollen feinmechanischen Komponenten,

Tanja Coenen und Georg Dornig für die Unterstützung beim Anfertigen von Fotografien,

die von mir während ihrer Abschlussarbeiten betreuten ehemaligen Studenten Jan Dieckhoff, Ayşe Namdar, Piraveena Shanmuganathan und Simon Winkelhaus sowie an meine studentischen Hilfskräfte, die durch ihr Werk einen wichtigen Beitrag zum Fortschritt geleistet haben,

sowie an alle Institutsmitglieder, die während meiner Zeit für ein angenehmes Arbeitsklima sorgten.

